

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 37,5 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*), 25 mg tezakaftoro (*tezacaftorum*) ir 50 mg eleksakaftoro (*elexacaftorum*).

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*), 50 mg tezakaftoro (*tezacaftorum*) ir 100 mg eleksakaftoro (*elexacaftorum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai oranžinė, kapsulės formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „T50“, o kita pusė yra lygi (6,4 mm x 12,2 mm matmenų).

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinė, kapsulės formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „T100“, o kita pusė yra lygi (7,9 mm x 15,5 mm matmenų).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kaftrio tabletės skirtos vartoti schemoje kartu su ivakaftoru gydyti 6 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems cistine fibroze (CF), kuriems yra bent viena cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) geno *F508del* mutacija (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kaftrio turi skirti tik sveikatos priežiūros specialistai, turintys cistinės fibrozės (CF) gydymo patirties. Jei paciento genotipas nėra žinomas, reikia tiksliu ir įteisintu genotipavimo metodu patvirtinti bent vienos *F508del* mutacijos buvimą atliekant genotipavimo tyrimą (žr. 5.1 skyrių).

Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet rekomenduojama įvertinti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumą bei bendrojo bilirubino kiekį. Reikia apsvarstyti dažnesnį pacientų, kuriems anksčiau buvo kepenų liga arba padidėjęs transaminazių aktyvumas, stebėjimą (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Suaugusiesiems ir 6 metų bei vyresniems vaikams ir paaugliams reikia skirti dozes, nurodytas 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos 6 metų ir vyresniems pacientams			
Amžius	Svoris	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
Nuo 6 iki < 12 metų	< 30 kg	Dvi ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės	Viena ivakaftoro 75 mg tabletė
Nuo 6 iki < 12 metų	≥30 kg	Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės	Viena ivakaftoro 150 mg tabletė
12 metų ir vyresni	-	Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės	Viena ivakaftoro 150 mg tabletė

Rytinę ir vakarinę dozę reikia vartoti su maždaug 12 valandų pertrauka, su maistu, kuriame yra riebalų (žr. „Vartojimo metodas“).

Praleista dozė

Jeigu praėjo 6 valandos arba mažiau nuo praleistos rytinės arba vakarinės dozės, pacientas turi kiek galima greičiau vartoti praleistą dozę ir vartoti kitą dozę pagal pirminį grafiką.

Jeigu praėjo daugiau nei 6 valandos nuo:

- praleistos rytinės dozės, pacientas turi kiek galima greičiau vartoti praleistą dozę, o vakarinės dozės vartoti negalima. Kitą numatytą rytinę dozę reikia vartoti įprastu metu;
- praleistos vakarinės dozės, pacientui praleistos dozės vartoti negalima. Kitą numatytą rytinę dozę reikia vartoti įprastu metu.

Rytinių ir vakarinių dozių negalima vartoti tuo pačiu metu.

Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (pvz., flukonazolu, eritromicinu, verapamilium) arba kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itraconazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, telitromicinu ir klaritromicinu), dozę reikia sumažinti kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

2 lentelė. Vartojimo kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A inhibitoriais grafikas			
Amžius	Svoris	Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai	Stiprūs CYP3A inhibitoriai
Nuo 6 iki < 12 metų	< 30 kg	Kasdien pakaitomis vartoti: <ul style="list-style-type: none"> • dvi ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg (IVA/TEZ/ELX) tabletės pirmą dieną • vieną ivakaftoro 75 mg (IVA) tabletę kitą dieną Vakarinės IVA tabletės dozės vartoti nereikia.	Po dvi IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletės du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 dienų pertrauka. Vakarinės IVA tabletės dozės vartoti nereikia.
Nuo 6 iki < 12 metų	≥ 30 kg	Kasdien pakaitomis vartoti: <ul style="list-style-type: none"> • dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg (IVA/TEZ/ELX) tabletės pirmą dieną 	Po dvi IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletės du kartus per savaitę, su

		<ul style="list-style-type: none"> vieną ivakaftoro 150 mg (IVA) tabletę kitą dieną <p>Vakarinės IVA tabletės dozės vartoti nereikia.</p>	<p>maždaug 3-4 dienų pertrauka.</p> <p>Vakarinės IVA tabletės dozės vartoti nereikia.</p>
12 metų ir vyresni	-	<p>Kasdien pakaitomis vartoti:</p> <ul style="list-style-type: none"> dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg (IVA/TEZ/ELX) tabletes pirmąją dieną vieną ivakaftoro 150 mg (IVA) tabletę kitą dieną <p>Vakarinės IVA tabletės dozės vartoti nereikia.</p>	<p>Po dvi IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletes du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 dienų pertrauka.</p> <p>Vakarinės IVA tabletės dozės vartoti nereikia.</p>

Ypatingos populiacijos

Senyvų žmonių populiacija

Senyvų pacientų populiacijai dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), gydyti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, galimybę skirti Kaftrio reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei Kaftrio skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę (žr. 3 lentelę).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), tyrimų neatlikta, bet tikėtina, kad ekspozicija bus didesnė nei pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Kaftrio gydyti negalima.

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 3 lentelę) (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

3 lentelė. Vartojimo rekomendacijos 6 metų ir vyresniems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas				
Amžius	Svoris	Lengvas (A klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)	Vidutinio sunkumo (B klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)	Sunkus (C klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)
Nuo 6 iki < 12 metų	< 30 kg	Dozės koreguoti nereikia	<p>Vartoti nerekomenduojama. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gydymo galimybę reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką.</p> <p>Jei Kaftrio skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 diena: dvi IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletės ryte 	Vartoti negalima

			<ul style="list-style-type: none"> • 2 diena: viena IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletė ryte <p>Po to toliau pakaitomis vartokite 1 dienos ir 2 dienos dozes.</p> <p>Vakarinės IVA tabletės dozės vartoti nereikia.</p>	
Nuo 6 iki < 12 metų	≥ 30 kg	Dozės koreguoti nereikia	<p>Vartoti nerekomenduojama. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gydymo galimybę reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką.</p> <p>Jei Kaftrio skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 diena: dvi IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletės ryte • 2 diena: viena IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletė ryte <p>Po to toliau pakaitomis vartokite 1 dienos ir 2 dienos dozes.</p> <p>Vakarinės IVA tabletės dozės vartoti nereikia.</p>	Vartoti negalima
12 metų ir vyresni	-	Dozės koreguoti nereikia	<p>Vartoti nerekomenduojama. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gydymo galimybę reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką.</p> <p>Jei Kaftrio skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 diena: dvi IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletės ryte • 2 diena: viena IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletė ryte <p>Po to toliau pakaitomis vartokite 1 dienos ir 2 dienos dozes.</p> <p>Vakarinės IVA tabletės dozės vartoti nereikia.</p>	Vartoti negalima

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ir vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, vaistinio preparato vartojimo patirties nėra (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Kafrio kartu su ivakaftoru saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 2 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Pacientams reikia nurodyti praryti visą tabletę. Prieš ryjant tablečių kramtyti, smulkinti ar laužyti negalima, nes šiuo metu nėra klinikinių duomenų, patvirtinančių kitus vartojimo metodus; tabletės kramtyti ar smulkinti nerekomenduojama.

Kafrio reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. Pavyzdžiui, riebalų yra valgiuose arba užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat valgiuose arba užkandžiuose, kuriuose yra kiaušinių, sūrio, riešutų, nenugriebto pieno arba mėsos (žr. 5.2 skyrių).

Gydymo Kafrio metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs transaminazių aktyvumas ir kepenų pažeidimas

Ciroze ir portine hipertenzija sergantiems pacientams, gydomiems IVA/TEZ/ELX derinant su ivakaftoru, nustatytas kepenų nepakankamumas, dėl kurio prireikė transplantacijos. Pažengusia kepenų liga (pvz., ciroze, portine hipertenzija) jau sergantiems pacientams IVA/TEZ/ELX kartu su IVA reikia skirti atsargiai ir tik tais atvejais, kai tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei skiriama šiems pacientams, pradėjus gydymą juos reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Padidėjęs transaminazių aktyvumas dažnai nustatomas pacientams, sergantiems CF. Klinikinių tyrimų metu padidėjęs transaminazių aktyvumas dažniau nustatytas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA gydytiems pacientams, palyginti su placebo. IVA/TEZ/ELX kartu su IVA vartojantiems pacientams šis padidėjimas kartais buvo susijęs su tuo pat metu padidėjančiu bendrojo bilirubino kiekiu. Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet rekomenduojama įvertinti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumą ir bendrojo bilirubino kiekį (žr. 4.2 skyrių).

Reikia apsvarstyti dažnesnį pacientų, kuriems anksčiau buvo kepenų liga arba padidėjęs transaminazių aktyvumas, stebėjimą. Jeigu ALT arba AST aktyvumas >5 x viršija viršutinę normos ribą (VNR) arba ALT ar AST aktyvumas yra >3 x VNR ir bilirubino kiekis >2 x VNR, reikia laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol šie rodikliai normalizuosis. Kai normalizuosis padidėjęs transaminazių aktyvumas, reikia apsvarstyti gydymo tęsimo naudą ir riziką (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, galimybę skirti IVA/TEZ/ELX reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei vaistinis preparatas skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę (žr. 3 lentelę).

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti IVA/TEZ/ELX negalima (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Depresija

IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams nustatyta depresija (įskaitant mintis apie savižudybę arba mėginimus nusižudyti), paprastai pasireiškianti per tris mėnesius nuo gydymo pradžios ir pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų. Kai kuriais atvejais sumažinus dozę arba nutraukus gydymą simptomai susilpnėjo. Pacientus (ir globėjus) reikia įspėti, kad būtina stebėti, ar neatsiranda prislėgta nuotaika, minčių apie savižudybę arba neįprastų elgesio pokyčių ir, jeigu yra šie simptomai, nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, vaistinio preparato vartojimo patirties nėra, todėl šiai populiacijai rekomenduojama skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai po organo transplantacijos

IVA/TEZ/ELX kartu su IVA vartojimas CF sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta organo transplantacija, neiširtas. Todėl vartoti pacientams, kuriems buvo atlikta organo transplantacija, nerekomenduojama. Informacija apie sąveiką su dažnai vartojamais imunosupresantais pateikiama 4.5 skyriuje.

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis buvo didesnis moterims nei vyrams, ypač hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims. Negalima atmesti hormoninių kontraceptikų įtakos išbėrimo atsiradimui. Hormoninius kontraceptikus vartojančioms pacientėms, kurioms atsirado išbėrimas, reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą IVA/TEZ/ELX kartu su IVA ir hormoniniais kontraceptikais. Praėjus išbėrimui, reikia apsvarstyti, ar reikėtų atnaujinti gydymą IVA/TEZ/ELX kartu su IVA be hormoninių kontraceptikų. Jeigu išbėrimas nesikartoja, galima apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą hormoniniais kontraceptikais (žr. 4.8 skyrių).

Senyvų žmonių populiacija

Į IVA/TEZ/ELX kartu su IVA klinikinius tyrimus nebuvo įtrauktas pakankamas 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius, todėl negalima nustatyti, ar šių pacientų atsakas skiriasi nuo jaunesnių suaugusiųjų. Dozavimo rekomendacijos pagrįstos farmakokinetinėmis savybėmis ir duomenimis, gautais tezakaftoro ir ivakaftoro derinio (TEZ/IVA) vartojimo kartu su ivakaftoru (IVA) ir ivakaftoro (IVA) monoterapijos tyrimų metu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sąveika su vaistiniaisiais preparatais

CYP3A induktoriai

Kartu vartojami CYP3A induktoriai reikšmingai sumažina IVA ekspoziciją, ir tikėtina, kad sumažės ELX bei TEZ ekspozicija, dėl to gali sumažėti IVA/TEZ/ELX ir IVA veiksmingumas, todėl vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A inhibitoriai

ELX, TEZ ir IVA ekspozicija padidėja, kai vartojama kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Vartojant kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia koreguoti IVA/TEZ/ELX ir IVA dozę (žr. 4.5 skyrių ir 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Kataraktos

IVA deriniais gydytiems pacientams vaikams nustatyti neįgimto akies lęšiuko drumstumo be poveikio regėjimui atvejai. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas, spinduliuotės poveikis), negalima atmesti galimos su gydymu IVA susijusios rizikos. Pacientams

vaikams, kuriems pradedamas gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, rekomenduojama atlikti pradinius ir kontrolinius oftalmologinius tyrimus (žr. 5.3 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, veikiantys ELX, TEZ ir (arba) IVA farmakokinetiką

CYP3A induktoriai

ELX, TEZ ir IVA yra CYP3A substratai (IVA yra jautrus CYP3A substratas). Kartu vartojant stiprių CYP3A induktorių, gali sumažėti IVA/TEZ/ELX ekspozicija, todėl gali sumažėti ir veiksmingumas. IVA vartojant kartu su stipriu CYP3A induktoriumi rifampicinu, IVA plotas po kreive (AUC) reikšmingai sumažėjo 89 %. Tikėtina, kad vartojant kartu su stipriais CYP3A induktoriais, ELZ ir TEZ ekspozicija taip pat sumažės, todėl vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Stiprių CYP3A induktorių pavyzdžiai gali būti:

- rifampicinas, rifabutinas, fenobarbitalis, karbamazepinas, fenitoinas ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniai preparatai.

CYP3A inhibitoriai

Vartojant stiprų CYP3A inhibitorių itrakonazolą, ELX AUC padidėjo 2,8 karto, o TEZ AUC padidėjo 4,0-4,5 karto. Vartojant kartu su itrakonazolu ir ketokonazolu, IVA AUC padidėjo atitinkamai 15,6 karto ir 8,5 karto. Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, reikia sumažinti IVA/TEZ/ELX ir IVA dozę (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių).

Stiprių CYP3A inhibitorių pavyzdžiai gali būti:

- ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas;
- telitromicinas ir klaritromicinas.

Modeliavimas parodė, kad vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais flukonazolu, eritromicinu ir verapamiliumi, ELX ir TEZ AUC gali padidėti maždaug 1,9-2,3 karto. Vartojant kartu su flukonazolu, IVA AUC padidėjo 2,9 karto. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia sumažinti IVA/TEZ/ELX ir IVA dozę (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių).

Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių pavyzdžiai gali būti:

- flukonazolas;
- eritromicinas.

Vartojant kartu su greipfrutų sultimis, kuriose yra vieno ar daugiau komponentų, vidutiniškai slopinančių CYP3A, gali padidėti ELX, TEZ ir IVA ekspozicija. Gydymo IVA/TEZ/ELX ir IVA metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.2 skyrių).

Galima sąveika su nešikliais

In vitro tyrimai parodė, kad ELX yra vaistinių preparatų šalinimo iš ląstelės nešiklių P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas, tačiau nėra OATP1B1 arba OATP1B3 substratas. Nėra tikėtina, kad P-gp ir BCRP inhibitorių vartojimas kartu reikšmingai veiktų ELX ekspoziciją, nes jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė.

In vitro tyrimai parodė, kad TEZ yra vaistinių preparatų absorbcijos nešiklio OATP1B1 bei šalinimo iš ląstelės nešiklių P-gp ir BCRP substratas. TEZ nėra OATP1B3 substratas. Nėra tikėtina, kad OATP1B1, P-gp arba BCRP inhibitorių vartojimas kartu reikšmingai veiktų TEZ ekspoziciją, nes jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė. Tačiau M2-TEZ (TEZ metabolito) ekspozicija dėl P-gp inhibitorių vartojimo gali padidėti. Todėl P-gp inhibitorių (pvz., ciklosporino) kartu su IVA/TEZ/ELX reikia vartoti atsargiai.

In vitro tyrimai parodė, kad IVA nėra OATP1B1, OATP1B3 arba P-gp substratas. IVA ir jo metabolitai yra BCRP substratai *in vitro*. Kadangi jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė, nėra tikėtina, kad kartu vartojant BCRP inhibitorius pakis IVA ir M1-IVA ekspozicija, taip pat nėra tikėtina, kad galimi M6-IVA ekspozicijos pokyčiai būtų kliniškai reikšmingi.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia ELX, TEZ ir (arba) IVA

CYP2C9 substratai

IVA gali slopinti CYP2C9, todėl varfarino vartojant kartu su IVA/TEZ/ELX ir IVA deriniu rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). Tarp kitų vaistinių preparatų, kurių ekspozicija gali padidėti, yra glimepiridas ir glipizidas; šių vaistinių preparatų reikia vartoti atsargiai.

Galima sąveika su nešikliais

Vartojant IVA arba TEZ/IVA derinį kartu su jautriu P-gp substratu digoksinu, digoksino AUC padidėjo 1,3 karto, o tai rodo, kad IVA silpnai slopina P-gp. IVA/TEZ/ELX ir IVA vartojimas gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs P-gp substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomas poveikis ir sustiprėti nepageidaujamos reakcijos. Vartojant kartu su digoksinu arba kitais siauro terapinio indekso P-gp substratais, pvz., ciklosporinu, everolimuzu, sirolimuzu ir takrolimuzu, reikia būti atsargiems ir atitinkamai stebėti pacientus.

ELX ir M23-ELX slopina OATP1B1 ir OATP1B3 sukeltą absorbciją *in vitro*. TEZ/IVA derinys padidina OATP1B1 substrato pitavastatino AUC 1,2 karto. Vartojant kartu su IVA/TEZ/ELX ir IVA deriniu, gali padidėti vaistinių preparatų, kurie yra šių nešiklių substratai, pvz., statinų, gliburido, nateglinido ir repaglinido, ekspozicija. Vartojant kartu su OATP1B1 ar OATP1B3 substratais, reikia būti atsargiems ir atitinkamai stebėti pacientus. Bilirubinas yra OATP1B1 ir OATP1B3 substratas. Tyrime 445-102 šiek tiek padidėjo vidutinis bendrojo bilirubino kiekis (iki 4,0 $\mu\text{mol/l}$ pokytis nuo pradinio įvertinimo). Šie duomenys atitinka *in vitro* nustatytą bilirubino nešiklių OATP1B1 ir OATP1B3 slopinimą, kurį sukelia ELX ir M23-ELX.

ELX ir IVA yra BCRP inhibitoriai. Vartojant kartu su IVA/TEZ/ELX ir IVA deriniu, gali padidėti vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai, pvz., rozuvastatino, ekspozicija. Vartojant kartu su BCRP substratais, reikia atitinkamai stebėti pacientus.

Hormoniniai kontraceptikai

IVA/TEZ/ELX ir IVA derinys buvo tiriamas kartu su etinilestradioliu / levonorgestreliu, kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko ekspozicijai nenustatyta. Nėra tikėtina, kad IVA/TEZ/ELX ir IVA veiktų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ELX, TEZ arba IVA vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo

toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu IVA/TEZ/ELX geriau nevartoti.

Žindymas

Negausūs duomenys rodo, kad ELX, TEZ ir IVA išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo IVA/TEZ/ELX.

Vaisingumas

Duomenų apie ELX, TEZ ir IVA poveikį žmonių vaisingumui nėra. TEZ neturėjo įtakos žiurkių patinų ir patelių vaisingumo ir produktyvumo rodikliams esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai. ELX ir IVA veikė žiurkių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IVA/TEZ/ELX kartu su IVA gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus veikia silpnai. IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, TEZ/IVA derinį kartu su IVA, taip pat IVA vartojantiems pacientams nustatytas galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė galvos svaigimas, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

IVA/TEZ/ELX kartu su IVA vartojusiems 12 metų ir vyresniems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (17,3 %), viduriavimas (12,9 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (11,9 %) ir padidėjęs aminotransferazės aktyvumas (10,9 %).

Sunkios nepageidaujamos išbėrimo reakcijos, pasireiškusios 12 metų ir vyresniems pacientams, nustatytos 1,5 % IVA/TEZ/ELX kartu su IVA gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

4 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, TEZ/IVA derinį kartu su IVA ir vartojant vien IVA. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos		
MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija [*] , nosiaryklės uždegimas	labai dažnas
	Rinitas [*] , gripas [*]	dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija [*]	dažnas
Psichikos sutrikimai	Depresija	dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas [*] , svaigulys [*]	labai dažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Ausų skausmas, ausų diskomfortas, spengimas ausyse, būgnelio membranos hiperemija, vestibulinės funkcijos sutrikimas	dažnas
	Užgultos ausys	nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas, užgulta nosis [*]	labai dažnas
	Rinorėja [*] , sinusų užburkimas, ryklės eritema, sutrikęs kvėpavimas [*]	dažnas
	Švokštimas [*]	nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas [*] , pilvo skausmas [*]	labai dažnas
	Pykinimas, viršutinės pilvo dalies skausmas [*] , pilvo pūtimas [*]	dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas	labai dažnas
	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas [*]	labai dažnas
	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas [*]	labai dažnas
	Kepenų pažeidimas [†]	dažnis nežinomas
	Padidėjęs bendrojo bilirubino kiekis [†]	dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas [*]	labai dažnas
	Aknė [*] , niežėjimas [*]	dažnas
Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai	Krūtis auglys	dažnas
	Krūtis uždegimas, ginekomastija, spenelio sutrikimas, spenelio skausmas	nedažnas
Tyrimai	Bakterijos skrepliuose	labai dažnas
	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje [*]	labai dažnas
	Padidėjęs kraujospūdis [*]	nedažnas

^{*} Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA klinikinius tyrimus.

[†] Remiantis vaistiniam preparatui patekus į rinką gautais duomenimis, vartojant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, nustatytas kepenų pažeidimas (padidėjęs ALT bei AST aktyvumas ir bendrojo bilirubino kiekis), taip pat įskaitant kepenų nepakankamumą, dėl kurio prireikė transplantacijos ciroze ir portine hipertenzija jau sergantiems pacientams. Dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Šių tyrimų saugumo duomenys atitiko tyrimo 445-102 saugumo duomenis.

- 4 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 12 metų ir vyresni 107 pacientai (tyrimas 445-103).
- 192 savaičių trukmės, atvirasis saugumo ir veiksmingumo tyrimas (tyrimas 445-105) 506 pacientams, perkeltiems iš tyrimų 445-102 ir 445-103.
- 8 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 12 metų ir vyresni 258 pacientai (tyrimas 445-104).
- 24 savaičių trukmės, atvirasis tyrimas (tyrimas 445-106), kuriame dalyvavo 66 pacientai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų.

- 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas (tyrimas 445-116), kuriame dalyvavo 121 pacientas nuo 6 iki mažiau nei 12 metų.
- 192 savaičių trukmės, dviejų dalių (A dalies ir B dalies) atvirasis saugumo ir veiksmingumo tyrimas (tyrimas 445-107) 6 metų ir vyresniems pacientams, perkeltiems iš tyrimo 445-106, į A dalies analizę (96 savaičių) buvo įtraukti 64 pacientai.
- 24 savaičių trukmės, atvirasis tyrimas (tyrimas 445-111), kuriame dalyvavo 75 pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Tyrimo 445-102 didžiausio transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo > 8 , > 5 arba > 3 x VNR atvejų dažnis buvo 1,5 %, 2,5 % ir 7,9 % IVA/TEZ/ELX gydytiems pacientams ir 1,0 %, 1,5 % bei 5,5 % placebo gydytiems pacientams. Nepageidaujamų padidėjusio transaminazių aktyvumo reakcijų dažnis buvo 10,9 % IVA/TEZ/ELX gydytiems pacientams bei 4,0 % placebo gydytiems pacientams.

Atvirųjų tyrimų metu dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kai kuriems pacientams buvo nutrauktas gydymas. Po pateikimo rinkai pranešta apie gydymo nutraukimo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Tyrimo 445-102 metu nepageidaujamų išbėrimo reiškinų (pvz., išbėrimo, nežinčio išbėrimo) dažnis buvo 10,9 % vartojantiems IVA/TEZ/ELX ir 6,5 % placebo gydomiems pacientams. Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai paprastai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis pagal pacientų lytį buvo 5,8 % vyrams ir 16,3 % moterims IVA/TEZ/ELX gydomų pacientų grupėje ir 4,8 % vyrų bei 8,3 % moterų placebo gydomų pacientų grupėje. IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis buvo 20,5 % hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims ir 13,6 % hormoninių kontraceptikų nevartojančioms moterims (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas

Tyrimo 445-102 metu didžiausio kreatinfosfokinazės aktyvumo > 5 x VNR atvejų dažnis buvo 10,4 % vartojantiems IVA/TEZ/ELX ir 5,0 % placebo gydomiems pacientams. Nustatytas kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas paprastai praėjo ir buvo be simptomų, daugumoje atvejų jis nustatytas po fizinės veiklos. Nė vienam IVA/TEZ/ELX gydytų pacientų nebuvo nutrauktas gydymas dėl padidėjusio kreatinfosfokinazės aktyvumo.

Padidėjęs kraujospūdis

Tyrimo 445-102 didžiausias vidutinio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 3,5 mmHg ir 1,9 mmHg IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams (pradinio įvertinimo metu: 113 mmHg sistolinis ir 69 mmHg diastolinis) bei atitinkamai 0,9 mmHg ir 0,5 mmHg placebo gydomiems pacientams (pradinio įvertinimo metu: 114 mmHg sistolinis ir 70 mmHg diastolinis).

Pacientų, kuriems mažiausiai du kartus sistolinis kraujospūdis buvo > 140 mmHg arba diastolinis kraujospūdis buvo > 90 mmHg, dalis sudarė atitinkamai 5,0 % ir 3,0 % IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams, palyginti su atitinkamai 3,5 % ir 3,5 % placebo gydomiems pacientams.

Vaikų populiacija

IVA/TEZ/ELX kartu su IVA saugumo duomenys buvo vertinami 228 pacientams nuo 2 iki mažiau nei 18 metų tyrimuose 102, 103, 104, 106 ir 111. Vaikų ir suaugusių pacientų saugumo duomenys iš esmės yra panašūs.

Atliekant tyrimą 445-106, kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų, didžiausio > 8 , > 5 ir > 3 x VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo dažnis buvo atitinkamai 0 %, 1,5 % ir 10,6 %. Nė vienam IVA/TEZ/ELX gydytam pacientui nenustatytas > 3 x VNR transaminazių

aktyvumo padidėjimas, susijęs su $> 2 \times$ VNR padidėjusiu bendrojo bilirubino kiekiu, ir nereikėjo nutraukti gydymo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo (žr. 4.4 skyrių).

Atliekant tyrimą 445-111, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų, didžiausio > 8 , > 5 ir $> 3 \times$ VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo dažnis buvo atitinkamai 1,3 %, 2,7 % ir 8,0 %. Nė vienam IVA/TEZ/ELX gydytam pacientui nenustatytas $> 3 \times$ VNR transaminazių aktyvumo padidėjimas, susijęs su $> 2 \times$ VNR padidėjusiu bendrojo bilirubino kiekiu, ir nereikėjo nutraukti gydymo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo (žr. 4.4 skyrių).

Išbėrimas

Atliekant tyrimą 445-111, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų, 15 (20,0 %) tiriamųjų nustatytas bent 1 išbėrimo reiškinys, 4 (9,8 %) mergaitėms ir 11 (32,4 %) berniukų.

Lęšiuko drumstumas

Vienam pacientui nustatytas nepageidaujamas lęšiuko drumstumo reiškinys.

Kitos ypatingos populiacijos

Išskyrus išbėrimo skirtumus pagal lytį, IVA/TEZ/ELX kartu su IVA saugumo duomenys iš esmės buvo panašūs visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant analizę pagal amžių, pradinio įvertinimo procentinį prognozuojamą forsuito iškvėpimo tūrį per 1 sekundę (ppFEV₁) ir geografinius regionus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialių priešnuodžių perdozavus IVA/TEZ/ELX nėra. Perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių paciento organizmo būklės rodiklių bei klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemą veikiantys sisteminiai vaistiniai preparatai, ATC kodas – R07AX32.

Veikimo mechanizmas

ELX ir TEZ yra CFTR korektoriai, kurie jungiasi su skirtingomis CFTR baltymo vietomis ir turi adityvų poveikį palengvinant F508del-CFTR apdorojimą ląstelėse ir pernašą, kad padidėtų iki ląstelių paviršiaus nunešamo CFTR baltymo kiekis, palyginti su bet kuria molekule atskirai. IVA sustiprina CFTR baltymo atviro kanalo (arba vartų mechanizmo) tikimybę ląstelių paviršiuje.

Dėl bendro ELX, TEZ ir IVA poveikio padidėja F508del-CFTR kiekis ir funkcija ląstelių paviršiuje, kurie didina CFTR aktyvumą vertinant pagal CFTR sąlygojamą chloridų pernašą. Ne F508del-CFTR variantų antrajame alelyje atžvilgiu neaišku, ar ELX, TEZ ir IVA derinys taip pat didina ir kiek didina šių mutavusių CFTR variantų kiekį ląstelių paviršiuje bei sustiprina jo atviro kanalo (arba vartų mechanizmo) tikimybę.

Farmakodinaminis poveikis

Poveikis chlorido kiekiui prakaitė

Tyrimė 445-102 (pacientai, kuriems buvo *F508del* mutacija viename alelyje ir mutacija antrajame alelyje, kas gali rodyti CFTR baltymo gamybos nebuvimą arba CFTR baltymą, kuris neperneša chlorido ir nereaguoja į kitus CFTR modulatorius [IVA ir TEZ/IVA] *in vitro*) po 4 savaičių nuo pradinio įvertinimo nustatytas sumažėjęs chlorido kiekis prakaitė, kuris išliko visą 24 savaičių trukmės gydymo laikotarpį. Gydymo skirtumas tarp IVA/TEZ/ELX kartu su IVA ir placebo pagal chlorido kiekio prakaitė vidutinį absoliutųjį pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -41,8 mmol/l (95 % PI: -44,4, -39,3; $p < 0,0001$).

Tyrimė 445-103 (pacientai, kurie yra homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu) skirtumas tarp gydymo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA ir gydymo TEZ/IVA kartu su IVA pagal chlorido kiekio prakaitė vidutinį absoliutųjį pokytį po 4 savaičių nuo pradinio įvertinimo buvo -45,1 mmol/l (95 % PI: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

Tyrimė 445-104 (pacientams, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo mutacija antrajame alelyje su vartų mechanizmo defektu arba liekamuoju CFTR aktyvumu), chlorido kiekio prakaitė vidutinis absoliutusias pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA grupėje buvo -22,3 mmol/l (95 % PI: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$). Gydymo skirtumas tarp IVA/TEZ/ELX kartu su IVA ir kontrolinės grupės (IVA grupė arba TEZ/IVA kartu su IVA grupė) buvo -23,1 mmol/l (95 % PI: -26,1; -20,1; $p < 0,0001$).

Tyrimė 445-106 (dalyvavo nuo 6 iki mažiau nei 12 metų pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija) chloridų kiekio prakaitė vidutinis absoliutusias pokytis per 24 savaites ($n = 60$) nuo pradinio įvertinimo ($n = 62$) buvo -60,9 mmol/l (95 % PI: -63,7; 58,2)*. Chlorido kiekio prakaitė vidutinis absoliutusias pokytis per 12 savaičių ($n = 59$) nuo pradinio įvertinimo buvo -58,6 mmol/l (95 % PI: -61,1; -56,1).

* Buvo turimi ne visų dalyvių, įtrauktų į analizes, visų kontrolinių apsilankymų duomenys, ypač nuo 16 savaitės. Galimybes surinkti duomenis po 24 savaičių apsunkino COVID-19 pandemija. 12 savaičių duomenis pandemija paveikė mažiau.

Tyrimė 445-116 (dalyvavo nuo 6 iki mažiau nei 12 metų pacientai, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija) gydant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA chloridų kiekis prakaitė per 24 savaites sumažėjo, palyginti su placebo poveikiu. Mažiausių kvadratų (MK) metodu nustatytas vidutinis gydymo skirtumas tarp IVA/TEZ/ELX kartu su IVA grupės ir placebo grupės pagal chlorido kiekio prakaitė absoliutųjį pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -51,2 mmol/l (95 % PI: -55,3; -47,1; nominalusis $p < 0,0001$).

Poveikis širdžiai ir kraujagyslėms

Poveikis QT intervalui

Skiriant iki 2 kartų už didžiausią rekomenduojamą didesnę ELX dozę ir 3 kartus už didžiausią rekomenduojamą didesnę TEZ ir IVA dozę, QT/QTc intervalas sveikiems tiriamiesiems kliniškai reikšmingai nepailgėjo.

Širdies susitraukimų dažnis

Tyrimė 445-102 IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams nustatytas vidutinis širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas 3,7-5,8 tvinksniais per minutę nuo pradinio įvertinimo (76 tvinksnų per minutę).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

IVA/TEZ/ELX kartu su IVA veiksmingumas CF sergantiems pacientams nustatytas šešiuose III fazės tyrimuose. Į šiuos tyrimus įtraukti pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos

mutacija (MF), vartų mechanizmo defektu arba liekamuoju CFTR aktyvumu antrajame alelyje. Vartojant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, buvo kliniškai įvertinti ne visi *F508del* heterozigotai.

Tyrimas 445-102 buvo 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo *F508del* mutacija viename alelyje ir MF mutacija antrajame alelyje. Norint įtraukti į šį tyrimą, CF sergantys pacientai turėjo turėti I klasės mutacijas, įskaitant beprasmes (angl. *nonsense*) mutacijas, kanonines splaisingo mutacijas ir mažas (≤ 3 nukleotidų) arba nemažas (> 3 nukleotidų) insercijų (intarpų) / delecijų (iškritų) rėmelio poslinkio mutacijas, arba keičiančias prasmę (angl. *missense*) mutacijas, sąlygojančias CFTR baltymą, kuris neužtikrina chloridų pernašos ir nereaguoja į IVA bei TEZ/IVA derinį *in vitro*. Tyrimo metu vertinti dažniausi minimalios funkcijos aleliai buvo *G542X*, *W1282X*, *R553X* ir *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* ir *1898+1G→A*; *3659delC* ir *394delTT*; *CFTRdele2,3* ir *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* bei *R560T*. Iš viso 403 pacientai, kurie buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius – 26,2 metų) buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu vartoti placebo arba IVA/TEZ/ELX kartu su IVA. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo 40-90 %. Vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu buvo 61,4 % (intervalas: 32,3 %, 97,1 %).

Tyrimas 445-103 buvo 4 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu. Iš viso 107 pacientams, kurie buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius 28,4 metų), 4 savaičių atvirojo įvadinio gydymo laikotarpiu buvo skiriamas TEZ/IVA kartu su IVA, po to atsitiktinių imčių būdu jiems buvo paskirta 4 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu vartoti IVA/TEZ/ELX kartu su IVA arba TEZ/IVA kartu su IVA. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo 40-90 %. Vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu, po įvadinio gydymo tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu laikotarpio buvo 60,9 % (intervalas: 35,0 %; 89,0 %).

Tyrimas 445-104 buvo 8 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo mutacija antrajame alelyje su vartų mechanizmo defektu (angl. *gating*) arba liekamuoju CFTR aktyvumu (RF). Iš viso 258 pacientams, kurie buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius 37,7 metų), 4 savaičių atvirojo įvadinio gydymo laikotarpiu buvo skiriamas IVA (F/Gating) arba TEZ/IVA kartu su IVA (F/RF) ir jie buvo toliau gydomi šiais vaistiniais preparatais gydymo laikotarpiu, o pacientams su F/R117H genotipu įvadinio gydymo laikotarpiu buvo skiriamas IVA. Po to pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo skiriamas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA arba toliau taikomas įvadinio gydymo laikotarpiu skirtas gydymas CFTR modulatoriais. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo 40-90 %. Vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu, po įvadinio laikotarpio, buvo 67,6 % (intervalas: 29,7 %; 113,5 %).

Tyrimas 445-106 buvo 24 savaičių trukmės, atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija. Iš viso 66 pacientams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų (vidutinis amžius pradinio įvertinimo metu – 9,3 metų) buvo skiriamas gydymas pagal svorį. Pacientams, pradinio įvertinimo metu sveriantiems < 30 kg, buvo skiriamos dvi IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletės ryte ir viena IVA 75 mg tabletė vakare. Pacientams, pradinio įvertinimo metu sveriantiems ≥ 30 kg, buvo skiriamos dvi IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletės ryte ir viena IVA 150 mg tabletė vakare. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo ≥ 40 %, o svoris buvo ≥ 15 kg. Vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu buvo 88,8 % (intervalas: 39,0 %; 127,1 %).

Tyrimas 445-116 buvo 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų (pradinio įvertinimo metu vidutinis amžius buvo 9,2 metų), kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija. Iš viso 121 pacientas buvo atrinktas atsitiktinių imčių būdu vartoti placebo arba IVA/TEZ/ELX kartu su IVA. Pacientai, kuriems buvo skiriamas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, pradinio įvertinimo metu sveriantiems < 30 kg, buvo skiriamos dvi IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletės ryte ir viena IVA 75 mg tabletė vakare. Pacientams, pradinio įvertinimo metu sveriantiems ≥ 30 kg, buvo skiriamos dvi IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletės ryte ir viena IVA 150 mg tabletė vakare. Atrankos metu pacientų ppFEV₁

buvo $\geq 70\%$ [vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu buvo 89,3% (intervalas: 44,6%; 121,8%)], LCI_{2,5} rezultatas buvo $\geq 7,5$ [vidutinis LCI_{2,5} pradinio įvertinimo metu buvo 10,01 (intervalas: 6,91; 18,36)] ir svoris buvo ≥ 15 kg.

Šių tyrimų 445-102, 445-103 ir 445-104 pacientai tęsė gydymus nuo CF (pvz., bronchus plečiančiais vaistinais preparatais, įkvepiamaisiais antibiotikais, dornaze alfa ir hipertonišku fiziologiniu tirpalu), tačiau nutraukė bet koki ankstesnį gydymą CFTR modulatoriais, išskyrus tiriamuosius vaistinius preparatus. Pacientams buvo patvirtinta CF diagnozė.

Tyrimų 445-102, 445-103, 445-104 ir 445-106 metu pacientai, kuriems buvo plaučių infekcija mikroorganizmais, susijusiais su greičiau blogėjančia plaučių būkle, įskaitant, pvz., *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ar *Mycobacterium abscessus*, arba kurių kepenų funkcijos tyrimo rezultatai buvo nenormaliai pakitę atrankos metu (ALT, AST, ALP arba GGT $\geq 3 \times$ VNR arba bendrojo bilirubino kiekis $\geq 2 \times$ VNR), nebuvo įtraukti. Tyrimų 445-102 ir 445-103 pacientai galėjo toliau dalyvauti 192 savaitių trukmės atvirajame tęstiniame tyrime (tyrime 445-105).

Tyrimų 445-104, 445-106 ir 445-116 pacientai galėjo toliau dalyvauti atskiruose atviruosiuose tęstiniuose tyrimuose.

Tyrimas 445-102

Tyrimo 445-102 metu pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis absoliutusias ppFEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo 24 savaitės metu. Gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, palyginti su placebo, sąlygojo statistiškai reikšmingą ppFEV₁ pagerėjimą 14,3 procentinio punkto (95% PI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (žr. 5 lentelę). Vidutinis ppFEV₁ pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo įvertinimo metu 15 dieną ir išliko visą 24 savaitių gydymo laikotarpį. ppFEV₁ pagerėjimas pastebėtas nepriklausomai nuo amžiaus, pradinės ppFEV₁, lyties ir geografinio regiono.

Iš viso 18 pacientų, gydomų IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, pradinio įvertinimo metu ppFEV₁ buvo < 40 procentinių punktų. Saugumas ir veiksmingumas šiame pogrupyje atitiko bendrosios populiacijos duomenis. Vidutinis IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, palyginti su placebo, gydytų pacientų gydymo skirtumas pagal absoliutųjį ppFEV₁ pokytį per 24 savaites šiame pogrupyje buvo 18,4 procentinio punkto (95% PI: 11,5; 25,3).

Pagrindinės ir svarbiausių antrinių baigčių santrauka pateikiama 5 lentelėje.

5 lentelė. Pagrindinė ir svarbiausios antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-102)			
Analizė	Statistinis rodiklis	Placebas N = 203	IVA/TEZ/ELX kartu su IVA N = 200
Pagrindinė			
Pradinė ppFEV ₁ vertė	Vidurkis (SN)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	Gydymo skirtumas (95% PI)	NT	14,3 (12,7; 15,8)
	<i>p</i> vertė	NT	$p < 0,0001$
	Pokytis grupėje (SP)	-0,4 (0,5)	13,9 (0,6)
Svarbiausios antrinės			
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	Gydymo skirtumas (95% PI)	NT	13,7 (12,0; 15,3)
	<i>p</i> vertė	NT	$p < 0,0001$
	Pokytis grupėje (SP)	-0,2 (0,6)	13,5 (0,6)
Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo*	Reiškinių skaičius (reiškinių dažnis per metus [†])	113 (0,98)	41 (0,37)
	Santykinis dažnis (95% PI)	NT	0,37 (0,25; 0,55)
	<i>p</i> vertė	NT	$p < 0,0001$

5 lentelė. Pagrindinė ir svarbiausios antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-102)			
Analizė	Statistinis rodiklis	Placebas N = 203	IVA/TEZ/ELX kartu su IVA N = 200
Chlorido kiekis prakaitė pradinio įvertinimo metu (mmol/l)	Vidurkis (SN)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absoliutusias chlorido kiekio prakaitė pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absoliutusias chlorido kiekio prakaitė pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Pradinis CFQ-R kvėpavimo domeno balas (balais)	Vidurkis (SN)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Pradinis KMI (kg/m ²)	Vidurkis (SN)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absoliutusias KMI pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (kg/m ²)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)

ppFEV₁: procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; PI: pasikliautinis intervalas; SN: standartinis nuokrypis; SP: standartinė paklaida; NT: netaikoma; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta; KMI: kūno masės indeksas.

* Plaučių ligų paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip gydymo antibiotikais (i.v., įkvėpiamaisiais arba geriamaisiais) pokytis dėl 4 arba daugiau iš 12 nurodytų sinusų-plaučių sutrikimų požymių ir (arba) simptomų.

† Apytikris reiškinys dažnis per metus, apskaičiuotas remiantis 48 savaitėmis per metus.

Tyrimas 445-103

Tyrimo 445-103 metu pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis absoliutusias ppFEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo iki dvigubai koduoto gydymo laikotarpio 4 savaitės. Gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, palyginti su gydymu TEZ/IVA kartu su IVA, sąlygojo statistiškai reikšmingą ppFEV₁ pagerėjimą 10,0 procentinio punkto (95 % PI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) (žr. 6 lentelę). ppFEV₁ pagerėjimas pastebėtas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, pradinės ppFEV₁ vertės ir geografinio regiono.

Visos tyrimo populiacijos pagrindinės ir pagrindinių antrinių baigčių santrauka pateikiama 6 lentelėje.

Pacientų, kurie paskutiniu metu vartojo CFTR modulatorius (N = 66) ir kurie paskutiniu metu jų nevartojo (N = 41), *post-hoc* analizė parodė ppFEV₁ pagerėjimą atitinkamai 7,8 procentinio punkto (95 % PI: 4,8; 10,8) ir 13,2 procentinio punkto (95 % PI: 8,5; 17,9).

6 lentelė. Pagrindinė ir svarbiausios antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-103)			
Analizė*	Statistinis rodiklis	TEZ/IVA kartu su IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX kartu su IVA N = 55
Pagrindinė			
Pradinė ppFEV ₁ vertė	Vidurkis (SN)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Svarbiausios antrinės			
Chlorido kiekis prakaite pradinio įvertinimo metu (mmol/l)	Vidurkis (SN)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absoliutusias chlorido kiekio prakaite pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>p</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Pradinis CFQ-R kvėpavimo domeno balas (balais)	Vidurkis (SN)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; PI: pasikliautinis intervalas; SN: standartinis nuokrypis; SP: standartinė paklaida; NT: netaikoma; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta.			
* Pagrindinės ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių pradinė vertė apibrėžiama kaip įvertinimas 4 savaičių įvadinio gydymo TEZ/IVA kartu su IVA laikotarpio pabaigoje.			

Tyrimas 445-104

Tyrimo 445-104 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis absoliutusias ppFEV₁ pokytis grupės viduje per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA grupėje. Gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA sukėlė statistiškai reikšmingą ppFEV₁ pagerėjimą nuo pradinio įvertinimo 3,7 procentiniais punktais (95 % PI: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (žr. 7 lentelę). Bendras ppFEV₁ pagerėjimas nustatytas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, pradinio ppFEV₁ geografinio regiono ir genotipo grupių (F/Gating arba F/RF).

Bendros tyrimo populiacijos pagrindinės ir antrinių baigčių santrauka pateikiama 7 lentelėje.

Pacientų su F/Gating genotipu pogrupių analizėje gydymo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA (N = 50), palyginti su IVA (N = 45), skirtumas pagal vidutinį absoliutųjį ppFEV₁ pokytį buvo 5,8 procentinio punkto (95 % PI: 3,5; 8,0). Pacientų su F/RF genotipu pogrupių analizėje gydymo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA (N = 82), palyginti su TEZ/IVA kartu su IVA (N = 81), skirtumas pagal vidutinį absoliutųjį ppFEV₁ pokytį buvo 2,0 procentinio punkto (95 % PI: 0,5; 3,4). F/Gating ir F/RF genotipų pogrupių chlorido kiekio prakaite ir FQ-R kvėpavimo domeno balo pagerėjimo rezultatai buvo panašūs į bendrus rezultatus.

7 lentelė. Pagrindinė ir antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-104)			
Analizė*	Statistinis rodiklis	Kontrolinė grupė† N = 126	IVA/TEZ/ELX kartu su IVA N = 132
Pagrindinė			
Pradinė ppFEV ₁ vertė	Vidurkis (SN)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	Pokytis grupėje (95 % PI) <i>p</i> vertė	0,2 (-0,7; 1,1) NT	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> < 0,0001
Svarbiausios ir kitos antrinės			
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo, palyginti su kontroline grupe (procentiniais punktais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė	NT NT	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> < 0,0001
Chlorido kiekis prakaitu pradinio įvertinimo metu (mmol/l)	Vidurkis (SN)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absoliutusias chlorido kiekio prakaitu pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l)	Pokytis grupėje (95 % PI) <i>p</i> vertė	0,7 (-1,4; 2,8) NT	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>p</i> < 0,0001
Absoliutusias chlorido kiekio prakaitu pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo, palyginti su kontroline grupe (mmol/l)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė	NT NT	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> < 0,0001
Pradinis CFQ-R kvėpavimo domeno balas (balais)	Vidurkis (SN)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)	Pokytis grupėje (95 % PI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais), palyginti su kontroline grupe	Gydymo skirtumas (95 % PI)	NT	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; PI: pasikliautinasis intervalas; SN: standartinis nuokrypis; NT: netaikoma; CFQ-R: Patikslinta cistinės fibrozės anketa.			
* Pagrindinės ir antrinių vertinamųjų baigčių pradinė vertė apibrėžiama kaip įvertinimas 4 savaičių įvadinio gydymo IVA arba TEZ/IVA kartu su IVA laikotarpio pabaigoje.			
† IVA grupė arba TEZ/IVA kartu su IVA grupė.			

Tyrimas 445-105

Tyrimas 445-105 buvo 192 savaičių trukmės, atvirasis, tęstinis tyrimas, kuriuo siekta įvertinti ilgalaikio gydymo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA saugumą ir veiksmingumą. Pacientai, kurie buvo perkelti iš tyrimų 445-102 (N = 399) ir 445-103 (N = 107), buvo gydomi IVA/TEZ/ELX kartu su IVA.

Tyrimo 445-105 metu pirminių tyrimų kontrolinių grupių pacientams nustatytas pagerėjimas pagal veiksmingumo vertinamąsias baigtis, kuris atitiko pagerėjimą, nustatytą tiriamiesiems, gydomiems IVA/TEZ/ELX kartu su IVA pirminių tyrimų metu. Kontrolinių grupių pacientams ir pacientams, gydomiems IVA/TEZ/ELX kartu su IVA pirminių tyrimų metu, nustatytas ilgalaikis pagerėjimas. Antrinių vertinamųjų veiksmingumo baigčių santrauka pateikiama 8 lentelėje.

8 lentelė. Tyrimo 445-105 antrinė veiksmingumo analizė, visos analizės populiacija (tiriamieji su F/MF ir F/F)					
Analizė	Statistinis rodiklis	Tyrimo 445-105 192 savaitė			
		Placebas tyrimo 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX tyrimo 445-102 N = 196	TEZ/IVA tyrimo 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX tyrimo 445-103 N = 55
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo* (procentiniais punktais)	n MK metodu nustatytos vidutinės vertės 95 % PI	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)
Absoliutusias chlorido kiekio prakaito pokytis nuo pradinio įvertinimo* (mmol/l)	n MK metodu nustatytos vidutinės vertės 95 % PI	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)
Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius bendrąjį per trijų vaistinių preparatų derinio veiksmingumo laikotarpį†	Reiškinų skaičius Apytikris reiškinų dažnis per metus (95 % PI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absoliutusias KMI pokytis nuo pradinio įvertinimo* (kg/m ²)	n MK metodu nustatytos vidutinės vertės 95 % PI	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)
Absoliutusias kūno svorio pokytis nuo pradinio įvertinimo* (kg)	n MK metodu nustatytos vidutinės vertės 95 % PI	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)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo* (balais)	n MK metodu nustatytos vidutinės vertės 95 % PI	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 = procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; KMI = kūno masės indeksas; CFQ-R = Cistinės fibrozės anketa – pataisyta; MK = mažiausiųjų kvadratų metodas; PI = pasikliautinis intervalas

* Pradinis įvertinimas = pirminio tyrimo pradinis įvertinimas

† Tiriamiesiems, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į IVA/TEZ/ELX grupę, bendrasis trijų vaistinių preparatų derinio veiksmingumo laikotarpis apima duomenis iš pirminių tyrimų ir iki tyrimo 445-105 192-osios gydymo savaitės (N = 255, įskaitant 4 pacientus, kurie nebuvo perkelti į tyrimą 445-105). Tiriamiesiems, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į placebo arba TEZ/IVA grupę, bendrasis trijų vaistinių preparatų derinio veiksmingumo laikotarpis apima tik tyrimo 445-105 192 gydymo savaites (N = 255).

Vaikų populiacija

Vaikai nuo 6 iki < 12 metų

Tyrimas 445-106

Tyrimo 445-106 metu pagrindinė saugumo ir toleravimo vertinamoji baigtis vaikams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų buvo vertinama 24 savaites. Antrinės vertinamosios baigtys buvo farmakokinetikos ir veiksmingumo vertinimas.

Antrinių vertinamųjų veiksmingumo baigčių santrauka pateikiama 9 lentelėje.

9 lentelė. Antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (N = 66) (tyrimas 445-106)			
Analizė	Pradinis matas Vidurkis (SN)	Absoliutusias pokytis per 12 savaičių Pokytis grupėje (95 % PI)	Absoliutusias pokytis per 24 savaites Pokytis grupėje (95 % PI)*
ppFEV ₁ (procentiniais punktais)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R kvėpavimo domeno balas (balais)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
KMI pagal amžių z balas	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) †	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) ‡
Svorio pagal amžių z balas	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) †	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) ‡
Ūgio pagal amžių z balas	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) †	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) ‡
Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius ^{††}	NT	NT	n = 66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SN: standartinis nuokrypis; PI: pasikliautinis intervalas; ppFEV₁: procentinis prognozuojamas forsuito iškvėpimo tūris per 1 sekundę; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta; KMI: kūno masės indeksas; NT: netaikoma; LCI: plaučių klirenso indeksas.

* Buvo turimi ne visų dalyvių, įtrauktų į analizes, visų kontrolinių apsilankymų duomenys, ypač nuo 16 savaitės. Galimybes surinkti duomenis po 24 savaičių apsunkino COVID-19 pandemija. 12 savaičių duomenis pandemija paveikė mažiau.

† Įvertinimas po 12 savaičių.

‡ Įvertinimas po 24 savaičių.

†† Plaučių ligų paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip gydymo antibiotikais (i.v., įkvėpiamaisiais arba geriamaisiais) pokytis dėl 4 arba daugiau iš 12 nurodytų sinusų-plaučių požymių ir (arba) simptomų.

§ Reiškinių skaičius ir apytikris reiškinių dažnis per metus, remiantis 48 savaitėmis per metus.

Tyrimas 445-107

Tyrimas 445-107 yra 192 savaičių trukmės, dviejų dalių (A dalies ir B dalies), atvirasis, tęstinis tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti ilgalaikio gydymo IVA/TEZ/ELX saugumą ir veiksmingumą pacientams, kurie užbaigė tyrimą 445-106. Veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo įtrauktos kaip antrinės vertinamosios baigtys. A dalies analizė buvo atliekama po 96 savaičių, įtraukiant 6 metų ir vyresnius 64 vaikus. Taikant papildomų 96 savaičių trukmės gydymą, nustatytas ilgalaikis ppFEV₁,

chlorido kiekio prakaitu, CFQ-R kvėpavimo domeno balo ir LCI_{2,5} pagerėjimas, atitinkantis tyrimo 445-106 metu gautus rezultatus.

Tyrimas 445-116

Tyrimo 445-116 gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA pacientams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų sukėlė statistiškai reikšmingą pagerėjimą per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo pagal pirminę vertinamąją baigtį (LCI_{2,5}). MK metodu nustatytas vidutinis gydymo skirtumas tarp IVA/TEZ/ELX kartu su IVA grupės ir placebo grupės pagal absoliutųjį LCI_{2,5} pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -2,26 mmol/l (95 % PI: -2,71; -1,81; $p < 0,0001$).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti IVA/TEZ/ELX kartu su IVA tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis cistinės fibrozės indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

ELX, TEZ ir IVA farmakokinetika sveikiems suaugusiems tiriamiesiems ir CF sergantiems pacientams yra panaši. Pradėjus vartoti ELX bei TEZ kartą per parą ir IVA du kartus per parą, pusiausvyrinė ELX, TEZ ir IVA apykaita plazmoje nusistovi tokiu būdu: per maždaug 7 paras – ELX, per maždaug 8 paras – TEZ ir per 3-5 paras – IVA. Po IVA/TEZ/ELX vartojimo nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai, ELX kaupimosi santykis yra maždaug 3,6, TEZ – 2,8 ir IVA – 4,7. CF sergančių 12 metų ir vyresnių pacientų pagrindiniai ELX, TEZ ir IVA farmakokinetikos parametrai nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. CF sergančių 12 metų ir vyresnių pacientų vidutiniai (SN) ELX, TEZ ir IVA farmakokinetikos parametrai nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai			
Dozė	Veiklioji medžiaga	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24 val.}, ss. ar AUC_{0-12 val.}, ss (µg·val./ml)*
IVA 150 mg kas 12 val. / TEZ 100 mg ir ELX 200 mg kartą per parą	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
SN: standartinis nuokrypis; C _{max} : didžiausia nustatyta koncentracija; AUC _{ss} : plotas po koncentracijos ir laiko kreivė nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai. * ELX ir TEZ AUC _{0-24 val.} , IVA AUC _{0-12 val.}			

Absorbcija

Absoliutusias ELX biologinis įsisavinamumas, geriant eleksaftoro po valgio, yra maždaug 80 %. ELX absorbcijos laiko iki maksimalios koncentracijos (t_{max}) mediana (intervalas) buvo maždaug 6 val. (4-12 val.), TEZ ir IVA t_{max} mediana (intervalas) buvo atitinkamai maždaug 3 val. (2-4 val.) ir 4 val. (3-6 val.). ELX ekspozicija (AUC) padidėja maždaug 1,9-2,5 karto, vartojant su vidutiniškai riebiu valgiu, palyginti su jo vartojimu nevalgius. IVA ekspozicija padidėja maždaug 2,5-4 kartus, vartojant su vidutiniškai riebiais valgiais, palyginti su jo vartojimu nevalgius, o TEZ ekspozicijai maistas įtakos neturi (žr. 4.2 skyrių).

Kadangi ELX ekspozicija buvo maždaug 20 % mažesnė po IVA/TEZ/ELX granulių nei po standartinės IVA/TEZ/ELX tabletės vartojimo, vaistinio preparato farmacinės formos nėra laikomos viena kitą pakeičiančiomis.

Pasiskirstymas

> 99 % ELX jungiasi su plazmos baltymais, maždaug 99 % TEZ jungiasi su plazmos baltymais, abiem atvejais daugiausiai su albuminu. Maždaug 99 % IVA jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su albuminu, taip pat su alfa 1 rūgščiu glikoproteinu ir žmogaus gamaglobulinu. Geriant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, vidutinis (±SN) ELX, TEZ ir IVA tariamasis pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 53,7 l

(17,7), 82,0 l (22,3) ir 293 l (89,8). ELX, TEZ ir IVA į žmogaus raudonąsias kraujo ląsteles lengviau nepatenka.

Biotransformacija

ELX žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas, jį metabolizuoja daugiausiai CYP3A4/5. Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę 200 mg ¹⁴C-ELX dozę, M23-ELX buvo vienintelis pagrindinis organizme cirkuliuojantis metabolitas. M23-ELX yra panašaus stiprumo kaip ELX ir yra laikomas farmakologiškai veikliu.

TEZ žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas, jį metabolizuoja daugiausiai CYP3A4/5. Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę 100 mg ¹⁴C-TEZ dozę, M1-TEZ, M2-TEZ ir M5-TEZ buvo trys pagrindiniai žmogaus organizme cirkuliuojantys TEZ metabolitai. M1-TEZ yra panašaus stiprumo kaip TEZ ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M2-TEZ yra daug mažiau farmakologiškai veiklus nei TEZ arba M1-TEZ, o M5-TEZ nėra laikomas farmakologiškai veikliu. Dar vienas mažiau svarbus cirkuliuojantis metabolitas M3-TEZ susidaro TEZ tiesioginiu gliukuronidavimo metu.

IVA žmogaus organizme taip pat ekstensyviai metabolizuojamas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad IVA metabolizuoja daugiausiai CYP3A4/5. M1-IVA ir M6-IVA yra du pagrindiniai IVA metabolitai žmogaus organizme. M1-IVA atitinka maždaug šeštadalį IVA stiprumo ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M6-IVA nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

CYP3A4*22 heterozigotinio genotipo įtaka TEZ, IVA ir ELX ekspozicijai atitinka kartu vartojamo silpno CYP3A4 inhibitoriaus poveikį, kuris nėra kliniškai reikšmingas. Manoma, kad TEZ, IVA arba ELX dozės koreguoti nereikia. Tikėtina, kad poveikis CYP3A4*22 homozigotinį genotipą turintiems pacientams bus stipresnis. Tačiau duomenų apie tokius pacientus nėra.

Eliminacija

Vartojant kartotines dozes po valgio, vidutinės (±SN) ELX, TEZ ir IVA tariamojo klirensio vertės nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo atitinkamai 1,18 (0,29) l/val., 0,79 (0,10) l/val. ir 10,2 (3,13) l/val. Išgėrus ELX, TEZ ir IVA fiksuotos dozės derinio tabletes, vidutinis (SN) galutinis IVA/TEZ/ELX pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai maždaug 24,7 (4,87) val., 60,3 (15,7) val. ir 13,1 (2,98) val. Išgėrus IVA/TEZ/ELX fiksuotos dozės derinio tabletes, vidutinis (SN) efektyvios TEZ pusinės eliminacijos laikas yra 11,9 (3,79) val.

Išgėrus vien ¹⁴C-ELX, didžioji dalis ELX (87,3 %) buvo pašalinta su išmatomis, daugiausia kaip metabolitai.

Išgėrus vien ¹⁴C-TEZ, didžioji dalis dozės (72 %) buvo pašalinta su išmatomis (nepakitusios medžiagos pavidalu arba kaip M2-TEZ) ir maždaug 14 % buvo pašalinta su šlapimu (daugiausia kaip M2-TEZ), todėl vidutinis bendrasis 86 % šalinimas po vaistinio preparato suvartojimo trunka iki 26 parų.

Išgėrus vien ¹⁴C-IVA, didžioji dalis IVA (87,8 %) buvo pašalinama su išmatomis po biotransformacijos.

Nežymus ELX, TEZ ir IVA kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs vaistas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*, 10-15 balų), vien ELX arba kartu su TEZ ir IVA vartojimas neištirtas. Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*, 7-9 balų), 10 dienų vartojus kartotines ELX, TEZ ir IVA dozes, ELX AUC buvo didesnis maždaug 25 %, C_{max} buvo didesnė 12 %, M23-ELX AUC buvo didesnis 73 %, C_{max} buvo didesnė 70 %, TEZ AUC buvo

didesnis maždaug 20 %, C_{\max} buvo panaši, M1-TEZ AUC buvo mažesnis 22 %, C_{\max} buvo mažesnė 20 %, IVA AUC buvo didesnis 1,5 karto, C_{\max} buvo didesnė 10 %, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais. Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo poveikis bendrai ekspozicijai (pagal sumines ELX ir jo M23-ELX metabolito vertes) lėmė 36 % didesnę AUC ir 24 % didesnę C_{\max} , palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Tezakaftoras ir ivakaftoras

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, 10 dienų vartojus kartotines TEZ ir IVA dozes, TEZ AUC buvo didesnis maždaug 36 %, C_{\max} buvo didesnė 10 %, o IVA AUC buvo didesnis 1,5 karto, tačiau C_{\max} buvo panaši, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais.

Ivakaftoras

Tiriant vien IVA, tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, IVA C_{\max} buvo panaši, tačiau IVA AUC_{0-∞} buvo didesnis maždaug 2,0 karto, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas [apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) mažesnis nei 30 ml/min.], arba pacientams, kuriems nustatyta galutinės stadijos inkstų liga, vien ELX vartojimas arba ELX vartojimas kartu su TEZ ir IVA neištirti.

Žmonių farmakokinetikos tyrimai vartojant ELX, TEZ ir IVA parodė minimalią ELX, TEZ ir IVA eliminaciją su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik atitinkamai 0,23 %, 13,7 % [0,79 % pašalinta kaip nepakitęs vaistas] ir 6,6 % viso radioaktyvumo).

Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analize, ELX ekspozicija buvo panaši pacientams, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (N = 75, aGFG nuo 60 ml/min. iki mažiau nei 90 ml/min.), palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali (N = 341, aGFG 90 ml/min. arba daugiau).

Populiacijos FK analizė, į kurią buvo įtraukta 817 pacientų, vartojusių vien TEZ arba TEZ kartu su IVA II arba III fazės tyrimuose, parodė, kad lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (N = 172; aGFG nuo 60 ml/min. iki mažiau nei 90 ml/min.) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (N = 8; aGFG nuo 30 ml/min. iki mažiau nei 60 ml/min.) TEZ klirenso reikšmingai nepaveikė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Lytis

Vyrams ir moterims ELX (244 vyrai, palyginti su 174 moterimis), TEZ ir IVA farmakokinetikos parametrai yra panašūs.

Rasė

Rasė neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos ELX ekspozicijai, remiantis populiacijos FK analize baltaodžiams (N = 373) ir ne baltaodžiams (N = 45). Ne baltaodžių rasėms priklausė 30 juodaodžių arba afroamerikiečių, 1 paciento rasinė kilmė buvo įvairi, o 14 pacientų etninė kilmė buvo kita (ne azijiečių).

Labai negausūs farmakokinetikos duomenys rodo, kad baltaodžiams (N = 652) ir ne baltaodžiams (N = 8) TEZ ekspozicija yra panaši. Ne baltaodžių rasėms priklausė 5 juodaodžiai arba afroamerikiečiai ir 3 vietiniai havajiečiai arba kitų Ramiojo vandenyno salų gyventojai.

Remiantis populiacijos FK analize, rasė IVA farmakokinetikai baltaodžiams (N = 379) ir ne baltaodžiams (N = 29) kliniškai reikšmingos įtakos neturėjo. Ne baltaodžių rasėms priklausė 27 afroamerikiečiai ir 2 azijiečiai.

Senyvi žmonės

Į IVA/TEZ/ELX kartu su IVA vartojimo klinikinius tyrimus nebuvo įtrauktas pakankamas 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius, todėl negalima nustatyti, ar atsakas šiems pacientams skiriasi nuo jaunesnių suaugusiųjų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

ELX, TEZ ir IVA ekspozicija, nustatyta III fazės tyrimuose naudojant populiacijos FK analizę, pateikiama pagal amžiaus grupes 11 lentelėje. ELX, TEZ ir IVA ekspozicija pacientams nuo 2 iki mažiau nei 18 metų yra 18 metų ir vyresniems pacientams nustatyto intervalo ribose.

11 lentelė. Vidutinė (SN) ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ ir IVA ekspozicija, nustatyta nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, pagal amžiaus grupę ir vartojamą dozę						
Amžiaus / svorio grupė	Dozė	ELX AUC_{0-24 val.,ss} (µg val./ml)	M23-ELX AUC_{0-24 val.,ss} (µg val./ml)	TEZ AUC_{0-24 val.,ss} (µg val./ml)	M1-TEZ AUC_{0-24 val.,ss} (µg val./ml)	IVA AUC_{0-12 val.,ss} (µg val./ml)
Pacientai nuo 2 iki < 6 metų, nuo 10 kg iki < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg qAM / TEZ 40 mg kartą per parą / ELX 80 mg kartą per parą ir IVA 59,5 mg qPM	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacientai nuo 2 iki < 6 metų, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg kas 12 val. / TEZ 50 mg kartą per parą / ELX 100 mg kartą per parą	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pacientai nuo 6 iki < 12 metų, sveriantys < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg kas 12 val. / TEZ 50 mg kartą per parą / ELX 100 mg kartą per parą	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacientai nuo 6 iki < 12 metų, sveriantys ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg kas 12 val. / TEZ 100 mg kartą per parą / ELX 200 mg kartą per parą	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pacientai paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų) (N = 72)	IVA 150 mg kas 12 val. / TEZ 100 mg kartą per parą / ELX 200 mg kartą per parą	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Suaugę pacientai (≥ 18 metų) (N = 179)	IVA 150 mg kas 12 val. / TEZ 100 mg kartą per parą / ELX 200 mg kartą per parą	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SN: standartinis nuokrypis; AUC_{ss}: plotas po koncentracijos ir laiko kreive nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai; qAM: kartą per parą ryte; qPM: kartą per parą vakare.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Eleksaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vaisingumas ir nėštumas

Dozės, nesukeliančios pastebimo nepageidaujamo poveikio (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) vaisingumui, buvo 55 mg/kg per parą (2 kartus viršijančios didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD), remiantis suminėmis ELX ir jo metabolito AUC reikšmėmis) žiurkių patinams ir 25 mg/kg per parą (4 kartus viršijančios didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD), remiantis suminėmis ELX ir jo metabolito AUC reikšmėmis) žiurkių patelėms. Žiurkėms duodant dozes, viršijančias didžiausią toleruojamą dozę (DTD), sėklą gaminančių kanalėlių degeneracija ir atrofija koreliuoja su oligospermija / aspermija ir ląstelės irimu antiseklidžiuose. Šunų patinų, kuriems buvo duodama 14 mg/kg ELX per parą (15 kartų viršijančios didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD), remiantis suminėmis ELX ir jo metabolito AUC reikšmėmis), sėklidėse buvo nustatyta minimali arba lengva, abipusė sėklą gaminančių kanalėlių degeneracija ir (arba) atrofija, kuri nepraėjo per laikotarpį, kai vaistinio preparato nebuvo skiriama, tačiau be reikšmingų pasekmių. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

ELX nebuvo teratogeniškas žiurkėms duodant 40 mg/kg per parą ir triušiams duodant 125 mg/kg per parą (atitinkamai maždaug 9 ir 4 kartus viršijant DŽRD, remiantis suminėmis ELX ir jo metabolito [žiurkėms] AUC bei ELX AUC [triušiams] reikšmėmis), o duomenys apie vystymąsi apsiribojo tik mažesniu vidutiniu vaisiaus kūno svoriu duodant ≥ 25 mg/kg per parą.

Vaikingsiems žiurkėms nustatytas ELX prasiskverbimas per placentą.

Tezakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Vaikingsiems žiurkėms nustatytas TEZ prasiskverbimas per placentą.

Toksiškumo jaunikliams tyrimai su žiurkėmis, kurioms buvo duodama vaisto nuo 7 iki 35 dienos po atsivedimo, parodė gaištamumą ir liguistumą, net duodant mažas dozes. Pasekmės buvo susijusios su doze ir paprastai sunkesnės, kai tezakaftoro buvo pradėta duoti anksčiau po atsivedimo. Ekspozicija žiurkėms nuo 21 iki 49 dienos po atsivedimo neparodė toksiškumo duodant didžiausią dozę, kuri buvo maždaug du kartus didesnė už numatytą ekspoziciją žmogui. Tezakaftoras ir jo metabolitas M1-TEZ yra P-glikoproteino substratai. Mažesnio lygio P-glikoproteino aktyvumas smegenyse jaunesnėms žiurkėms sąlygojo didesnę tezakaftoro ir M1-TEZ koncentraciją smegenyse. Nėra tikėtina, kad šie duomenys būtų reikšmingi nurodytai 2 metų ir vyresnių vaikų populiacijai, kuriai P-glikoproteino raiškos laipsnis atitinka nustatytą suaugusiesiems.

Ivakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vaisingumas ir nėštumas

NOAEL vaisingumui buvo 100 mg/kg per parą (5 kartus viršijančios DŽRD, remiantis suminėmis IVA ir jo metabolitų AUC reikšmėmis) žiurkių patinams ir 100 mg/kg per parą (3 kartus viršijančios DŽRD, remiantis suminėmis IVA ir jo metabolitų AUC reikšmėmis) žiurkių patelėms.

Atliekant poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimą, IVA sumažino išgyvenamumo ir laktacijos rodiklius bei lėmė sumažėjusį jauniklių kūno svorį. NOAEL jauniklių gyvybingumui ir augimui buvo ekspozicija, maždaug 3 kartus viršijanti sisteminę IVA ir jo metabolitų ekspoziciją, suaugusiems žmonėms vartojant DŽRD. Vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms nustatytas IVA prasiskverbimas per placentą.

Gyvūnų jauniklių tyrimai

Kataraktos atvejai nustatyti žiurkių jaunikliams preparato skiriant nuo 7 iki 35 dienos po atsivedimo, kai IVA ekspozicija buvo lygi 0,21 karto DŽRD, remiantis sistetine IVA ir jo metabolitų ekspozicija. Tokie atvejai nenustatyti žiurkių patelių, gavusių IVA nuo 7 iki 17 gestacijos laikotarpio paros, vaisiams, žiurkių jaunikliams, kuriems IVA pateko per patelės pieną iki 20 paros po atsivedimo, 7 savaičių žiurkėms arba 3,5-5 mėnesių šunims, gavusiems IVA. Galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma (žr. 4.4 skyrių).

Ivakaftoras / tezaftoras / eleksaftoras

Šio derinio kartotinių dozių toksinio poveikio žiurkėms ir šunims tyrimai, kurių metu buvo kartu skiriamas ELX, TEZ ir IVA, siekiant įvertinti adityvaus ir (arba) sinergistinio toksinio poveikio galimybę, netikėto toksinio poveikio arba sąveikos neparodė. Galimas sinergistinis toksinis poveikis patinų reprodukcijai neįvertintas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Hipromeliozė (E464)
Hipromeliozės acetato sukcinatas
Natrio laurilsulfatas (E487)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės

3 metai

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinė plokštelė, kurią sudaro PCTFE (polichlorotrifluoroetileno) plėvelė, laminuota PVC (polivinilchlorido) plėvele, sandariai uždengta lizdinės plokštelės folijos dangteliu.

Pakuotėje yra 56 tabletės (4 lizdinės plokštelės po 14 tablečių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. rugpjūčio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granulės pakėtyje
Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granulės pakėtyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kaftrio 60 mg / 40 mg / 80 mg granulės pakėtyje

Kiekviename pakėtyje yra 60 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*), 40 mg tezakaftoro (*tezacaftorum*) ir 80 mg eleksakaftoro (*elexacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename pakėtyje yra 188,6 mg laktozės monohidrato.

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granulės pakėtyje

Kiekviename pakėtyje yra 75 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*), 50 mg tezakaftoro (*tezacaftorum*) ir 100 mg eleksakaftoro (*elexacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename pakėtyje yra 235,7 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės pakėtyje

Baltos arba balkšvos, saldintos, natūralaus skonio, maždaug 2 mm skersmens granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kaftrio granulės skirtos vartoti schemoje kartu su ivakaftoru gydyti nuo 2 metų iki mažiau nei 6 metų vaikams, sergantiems cistine fibroze (CF), kuriems yra bent viena cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) geno *F508del* mutacija (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kaftrio turi skirti tik sveikatos priežiūros specialistai, turintys cistinės fibrozės (CF) gydymo patirties. Jei paciento genotipas nėra žinomas, reikia tiksliu ir įteisintu genotipavimo metodu patvirtinti bent vienos *F508del* mutacijos buvimą atliekant genotipavimo tyrimą (žr. 5.1 skyrių).

Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet rekomenduojama įvertinti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumą bei bendrojo bilirubino kiekį. Reikia apsvarstyti dažnesnį pacientų, kuriems anksčiau buvo kepenų liga arba padidėjęs transaminazių aktyvumas, stebėjimą (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Nuo 2 metų iki mažiau nei 6 metų vaikams reikia skirti dozes, nurodytas 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos nuo 2 metų iki mažiau nei 6 metų pacientams			
Amžius	Svoris	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
Nuo 2 iki mažiau nei 6 metų	nuo 10 kg iki < 14 kg	Vienas ivakaftoro 60 mg / tezakaftoro 40 mg / eleksakaftoro 80 mg granulių paketėlis	Vienas ivakaftoro 59,5 mg granulių paketėlis
	≥ 14 kg	Vienas ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg granulių paketėlis	Vienas ivakaftoro 75 mg granulių paketėlis

Rytinę ir vakarinę dozę reikia vartoti su maždaug 12 valandų pertrauka, su maistu, kuriame yra riebalų (žr. „Vartojimo metodas“).

Praleista dozė

Jeigu praėjo 6 valandos arba mažiau nuo praleistos rytinės arba vakarinės dozės, pacientas turi kiek galima greičiau vartoti praleistą dozę ir vartoti kitą dozę pagal pirminį grafiką.

Jeigu praėjo daugiau nei 6 valandos nuo:

- praleistos rytinės dozės, pacientas turi kiek galima greičiau vartoti praleistą dozę, o vakarinės dozės vartoti negalima. Kitą numatytą rytinę dozę reikia vartoti įprastu metu
ARBA
- praleistos vakarinės dozės, pacientui praleistos dozės vartoti negalima. Kitą numatytą rytinę dozę reikia vartoti įprastu metu.

Rytinių ir vakarinių dozių negalima vartoti tuo pačiu metu.

Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (pvz., flukonazolu, eritromicinu, verapamilium) arba kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, telitromicinu ir klaritromicinu), dozę reikia sumažinti kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

2 lentelė. Vartojimo kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A inhibitoriais grafikas			
Amžius	Svoris	Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai	Stiprūs CYP3A inhibitoriai
Nuo 2 iki mažiau nei 6 metų	nuo 10 kg iki ≤ 14 kg	Kasdien pakaitomis vartoti: <ul style="list-style-type: none"> • vieną ivakaftoro 60 mg / tezakaftoro 40 mg / eleksakaftoro 80 mg (IVA/TEZ/ELX) granulių paketėlį pirmąją dieną • vieną ivakaftoro 59,5 mg (IVA) granulių paketėlį kitą dieną 	Po vieną IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granulių paketėlį du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 dienų pertrauka.
		Vakarinės IVA granulių paketėlio dozės vartoti nereikia.	Vakarinės IVA granulių paketėlio dozės vartoti nereikia.
Nuo 2 iki mažiau nei 6 metų	≥ 14 kg	Kasdien pakaitomis vartoti:	Po vieną IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granulių paketėlį du kartus per

	<ul style="list-style-type: none"> vieną ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg (IVA/TEZ/ELX) granulių paketėlį pirmąją dieną vieną ivakaftoro 75 mg (IVA) granulių paketėlį kitą dieną <p>Vakarinės IVA granulių paketėlio dozės vartoti nereikia.</p>	<p>savaite, su maždaug 3-4 dienų pertrauka.</p> <p>Vakarinės IVA granulių paketėlio dozės vartoti nereikia.</p>
--	--	---

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nuo 2 metų iki mažiau nei 6 metų pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*), gydyti nerekomenduojama. Nuo 2 metų iki mažiau nei 6 metų pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, galimybę skirti Kaftrio reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei Kaftrio skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę (žr. 3 lentelę).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), tyrimų neatlikta, bet tikėtina, kad ekspozicija bus didesnė nei pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Kaftrio gydyti negalima.

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 3 lentelę) (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

3 lentelė. Vartojimo rekomendacijos nuo 2 metų iki mažiau nei 6 metų pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas				
Amžius	Svoris	Lengvas (A klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)	Vidutinio sunkumo (B klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)	Sunkus (C klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)
Nuo 2 iki mažiau nei 6 metų	nuo 10 kg iki < 14 kg	Dozės koreguoti nereikia	<p>Vartoti nerekomenduojama. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gydymo galimybę reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką.</p> <p>Jei Kaftrio skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-3 dienos: vienas IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granulių paketėlis kiekvieną dieną 4 diena: dozės vartoti nereikia 5-6 dienos: vienas IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granulių paketėlis kiekvieną dieną 7 diena: dozės vartoti nereikia <p>Kiekvieną savaitę vartokite pagal pirmiau nurodytą dozavimo schemą.</p> <p>Vakarinės IVA granulių dozės vartoti nereikia.</p>	Vartoti negalima

Nuo 2 iki mažiau nei 6 metų	≥ 14 kg	Dozės koreguoti nereikia	<p>Vartoti nerekomenduojama. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gydymo galimybę reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką.</p> <p>Jei Kaftrio skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-3 dienos: vienas IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granulių paketėlis kiekvieną dieną • 4 diena: dozės vartoti nereikia • 5-6 dienos: vienas IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granulių paketėlis kiekvieną dieną • 7 diena: dozės vartoti nereikia <p>Kiekvieną savaitę vartokite pagal pirmiau nurodytą dozavimo schemą.</p> <p>Vakarinės IVA granulių dozės vartoti nereikia.</p>	Vartoti negalima
--------------------------------------	---------	--------------------------------	---	---------------------

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkštų funkcijos sutrikimas yra lengvas ir vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkštų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkštų liga, vaistinio preparato vartojimo patirties nėra (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Kaftrio kartu su ivakaftoru saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 2 metų vaikams dar neištirti.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Reikia sumaišyti visą kiekvieno granulių paketėlio turinį su vienu arbatiniu šaukšteliu (5 ml) pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio ir šį mišinį nedelsiant suvartoti. Maistas arba skystis turi būti kambario arba žemesnės temperatūros. Kiekvienas paketėlis skirtas vartoti tik vieną kartą. Nustatyta, kad mišinio savybės išlieka stabilios vieną valandą, todėl per šį laiką jį reikia nuryti. Minkšto maisto arba skysčio pavyzdžiai gali būti trinti vaisiai arba daržovės, jogurtas, vanduo, pienas arba sultys. Prieš pat vartojant šį mišinį arba iš karto po to reikia suvalgyti valgį ar užkandį, kuriame yra riebalų.

Kaftrio reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. Pavyzdžiui, riebalų yra valgiuose arba užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat valgiuose arba užkandžiuose, kuriuose yra kiaušinių, sūrio, riešutų, nenugriebto pieno arba mėsos (žr. 5.2 skyrių).

Gydymo Kaftrio metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs transaminazių aktyvumas ir kepenų pažeidimas

Ciroze ir portine hipertenzija sergantiems pacientams, gydomiems IVA/TEZ/ELX derinant su ivakaftoru, nustatytas kepenų nepakankamumas, dėl kurio prireikė transplantacijos. Pažengusia kepenų liga (pvz., ciroze, portine hipertenzija) jau sergantiems pacientams IVA/TEZ/ELX kartu su IVA reikia skirti atsargiai ir tik tais atvejais, kai tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei skiriama šiems pacientams, pradėjus gydymą juos reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Padidėjęs transaminazių aktyvumas dažnai nustatomas pacientams, sergantiems CF. Klinikinių tyrimų metu padidėjęs transaminazių aktyvumas dažniau nustatytas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA gydytiems pacientams, palyginti su placebo. IVA/TEZ/ELX kartu su IVA vartojantiems pacientams šis padidėjimas kartais buvo susijęs su tuo pat metu padidėjančiu bendrojo bilirubino kiekiu. Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet rekomenduojama įvertinti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumą ir bendrojo bilirubino kiekį (žr. 4.2 skyrių).

Reikia apsvarstyti dažnesnį pacientų, kuriems anksčiau buvo kepenų liga arba padidėjęs transaminazių aktyvumas, stebėjimą. Jeigu ALT arba AST aktyvumas >5 x viršija viršutinę normos ribą (VNR) arba ALT ar AST aktyvumas yra >3 x VNR ir bilirubino kiekis >2 x VNR, reikia laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol šie rodikliai normalizuosis. Kai normalizuosis padidėjęs transaminazių aktyvumas, reikia apsvarstyti gydymo tęsimo naudą ir riziką (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, galimybę skirti IVA/TEZ/ELX reikia apsvarstyti tik jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei vaistinis preparatas skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę (žr. 3 lentelę).

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti IVA/TEZ/ELX negalima (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Depresija

IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams nustatyta depresija (įskaitant mintis apie savižudybę arba mėginimus nusižudyti), paprastai pasireiškianti per tris mėnesius nuo gydymo pradžios ir pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų. Kai kuriais atvejais sumažinus dozę arba nutraukus gydymą simptomai susilpnėjo. Pacientus (ir globėjus) reikia įspėti, kad būtina stebėti, ar neatsiranda prislėgta nuotaika, minčių apie savižudybę arba neįprastų elgesio pokyčių ir, jeigu yra šie simptomai, nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, vaistinio preparato vartojimo patirties nėra, todėl šiai populiacijai rekomenduojama skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai po organo transplantacijos

IVA/TEZ/ELX kartu su IVA vartojimas CF sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta organo transplantacija, neiširtas. Todėl vartoti pacientams, kuriems buvo atlikta organo transplantacija, nerekomenduojama. Informacija apie sąveiką su dažnai vartojamais imunosupresantais pateikiama 4.5 skyriuje.

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis buvo didesnis moterims nei vyrams, ypač hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims. Negalima atmesti hormoninių kontraceptikų įtakos išbėrimo atsiradimui. Hormoninius kontraceptikus vartojančioms pacientėms, kurioms atsirado išbėrimas, reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą IVA/TEZ/ELX kartu su IVA ir hormoniniais kontraceptikais. Praėjus išbėrimui, reikia apsvarstyti, ar reikėtų atnaujinti gydymą IVA/TEZ/ELX kartu su IVA be hormoninių kontraceptikų. Jeigu išbėrimas nesikartoja, galima apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą hormoniniais kontraceptikais (žr. 4.8 skyrių).

Senyvų žmonių populiacija

Į IVA/TEZ/ELX kartu su IVA klinikinius tyrimus nebuvo įtrauktas pakankamas 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius, todėl negalima nustatyti, ar šių pacientų atsakas skiriasi nuo jaunesnių suaugusiųjų. Dozavimo rekomendacijos pagrįstos farmakokinetinėmis savybėmis ir duomenimis, gautais tezakaftoro ir ivakaftoro derinio (TEZ/IVA) vartojimo kartu su ivakaftoru (IVA) ir ivakaftoro (IVA) monoterapijos tyrimų metu (žr. 5.2 skyrių).

Sąveika su vaistiniaisiais preparatais

CYP3A induktoriai

Kartu vartojami CYP3A induktoriai reikšmingai sumažina IVA ekspoziciją, ir tikėtina, kad sumažės ELX bei TEZ ekspozicija, dėl to gali sumažėti IVA/TEZ/ELX ir IVA veiksmingumas, todėl vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A inhibitoriai

ELX, TEZ ir IVA ekspozicija padidėja, kai vartojama kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Vartojant kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia koreguoti IVA/TEZ/ELX ir IVA dozę (žr. 4.5 skyrių ir 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Kataraktos

IVA deriniais gydytiems pacientams vaikams nustatyti neįgimto akies lęšiuko drumstumo be poveikio regėjimui atvejai. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas, spinduliuotės poveikis), negalima atmesti galimos su gydymu IVA susijusios rizikos. Pacientams vaikams, kuriems pradedamas gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, rekomenduojama atlikti pradinius ir kontrolinius oftalmologinius tyrimus (žr. 5.3 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato paketylyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, veikiantys ELX, TEZ ir (arba) IVA farmakokinetiką

CYP3A induktoriai

ELX, TEZ ir IVA yra CYP3A substratai (IVA yra jautrus CYP3A substratas). Kartu vartojant stiprių CYP3A induktorių, gali sumažėti IVA/TEZ/ELX ekspozicija, todėl gali sumažėti ir veiksmingumas.

IVA vartojant kartu su stipriu CYP3A induktoriumi rifampicinu, IVA plotas po kreive (AUC) reikšmingai sumažėjo 89 %. Tikėtina, kad vartojant kartu su stipriais CYP3A induktoriais, ELZ ir TEZ ekspozicija taip pat sumažės, todėl vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Stiprių CYP3A induktorių pavyzdžiai gali būti:

- rifampicinas, rifabutinas, fenobarbitalis, karbamazepinas, fenitoinas ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniai preparatai.

CYP3A inhibitoriai

Vartojant stiprų CYP3A inhibitorių itrakonazolą, ELX AUC padidėjo 2,8 karto, o TEZ AUC padidėjo 4,0-4,5 karto. Vartojant kartu su itrakonazolu ir ketokonazolu, IVA AUC padidėjo atitinkamai 15,6 karto ir 8,5 karto. Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, reikia sumažinti IVA/TEZ/ELX ir IVA dozę (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių).

Stiprių CYP3A inhibitorių pavyzdžiai gali būti:

- ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas;
- telitromicinas ir klaritromicinas.

Modeliavimas parodė, kad vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais flukonazolu, eritromicinu ir verapamiliumi, ELX ir TEZ AUC gali padidėti maždaug 1,9-2,3 karto. Vartojant kartu su flukonazolu, IVA AUC padidėjo 2,9 karto. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia sumažinti IVA/TEZ/ELX ir IVA dozę (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių).

Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių pavyzdžiai gali būti:

- flukonazolas;
- eritromicinas.

Vartojant kartu su greipfrutų sultimis, kuriose yra vieno ar daugiau komponentų, vidutiniškai slopinančių CYP3A, gali padidėti ELX, TEZ ir IVA ekspozicija. Gydymo IVA/TEZ/ELX ir IVA metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.2 skyrių).

Galima sąveika su nešikliais

In vitro tyrimai parodė, kad ELX yra vaistinių preparatų šalinimo iš ląstelės nešiklių P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas, tačiau nėra OATP1B1 arba OATP1B3 substratas. Nėra tikėtina, kad P-gp ir BCRP inhibitorių vartojimas kartu reikšmingai veiktų ELX ekspoziciją, nes jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė.

In vitro tyrimai parodė, kad TEZ yra vaistinių preparatų absorbcijos nešiklio OATP1B1 bei šalinimo iš ląstelės nešiklių P-gp ir BCRP substratas. TEZ nėra OATP1B3 substratas. Nėra tikėtina, kad OATP1B1, P-gp arba BCRP inhibitorių vartojimas kartu reikšmingai veiktų TEZ ekspoziciją, nes jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė. Tačiau M2-TEZ (TEZ metabolito) ekspozicija dėl P-gp inhibitorių vartojimo gali padidėti. Todėl P-gp inhibitorių (pvz., ciklosporino) kartu su IVA/TEZ/ELX reikia vartoti atsargiai.

In vitro tyrimai parodė, kad IVA nėra OATP1B1, OATP1B3 arba P-gp substratas. IVA ir jo metabolitai yra BCRP substratai *in vitro*. Kadangi jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė, nėra tikėtina, kad kartu vartojant BCRP inhibitorius pakis IVA ir M1-IVA ekspozicija, taip pat nėra tikėtina, kad galimi M6-IVA ekspozicijos pokyčiai būtų kliniškai reikšmingi.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia ELX, TEZ ir (arba) IVA

CYP2C9 substratai

IVA gali slopinti CYP2C9, todėl varfarino vartojant kartu su IVA/TEZ/ELX ir IVA deriniu rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). Tarp kitų vaistinių preparatų, kurių ekspozicija gali padidėti, yra glimepiridas ir glipizidas; šių vaistinių preparatų reikia vartoti atsargiai.

Galima sąveika su nešikliais

Vartojant IVA arba TEZ/IVA derinį kartu su jautriu P-gp substratu digoksinu, digoksino AUC padidėjo 1,3 karto, o tai rodo, kad IVA silpnai slopina P-gp. IVA/TEZ/ELX ir IVA vartojimas gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs P-gp substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir sustiprėti nepageidaujamos reakcijos. Vartojant kartu su digoksinu arba kitais siauro terapinio indekso P-gp substratais, pvz., ciklosporinu, everolimuzu, sirolimuzu ir takrolimuzu, reikia būti atsargiems ir atitinkamai stebėti pacientus.

ELX ir M23-ELX slopina OATP1B1 ir OATP1B3 sukeltą absorbciją *in vitro*. TEZ/IVA derinys padidina OATP1B1 substrato pitavastatino AUC 1,2 karto. Vartojant kartu su IVA/TEZ/ELX ir IVA deriniu, gali padidėti vaistinių preparatų, kurie yra šių nešiklių substratai, pvz., statinų, gliburido, nateglinido ir repaglinido, ekspozicija. Vartojant kartu su OATP1B1 ar OATP1B3 substratais, reikia būti atsargiems ir atitinkamai stebėti pacientus. Bilirubinas yra OATP1B1 ir OATP1B3 substratas. Tyrimė 445-102 šiek tiek padidėjo vidutinis bendrojo bilirubino kiekis (iki 4,0 $\mu\text{mol/l}$ pokytis nuo pradinio įvertinimo). Šie duomenys atitinka *in vitro* nustatytą bilirubino nešiklių OATP1B1 ir OATP1B3 slopinimą, kurį sukelia ELX ir M23-ELX.

ELX ir IVA yra BCRP inhibitoriai. Vartojant kartu su IVA/TEZ/ELX ir IVA deriniu, gali padidėti vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai, pvz., rozuvastatino, ekspozicija. Vartojant kartu su BCRP substratais, reikia atitinkamai stebėti pacientus.

Hormoniniai kontraceptikai

IVA/TEZ/ELX ir IVA derinys buvo tiriamas kartu su etinilestradioliu / levonorgestreliu, kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko ekspozicijai nenustatyta. Nėra tikėtina, kad IVA/TEZ/ELX ir IVA veiktų geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ELX, TEZ arba IVA vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu IVA/TEZ/ELX geriau nevertoti.

Žindymas

Negausūs duomenys rodo, kad ELX, TEZ ir IVA išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo IVA/TEZ/ELX.

Vaisingumas

Duomenų apie ELX, TEZ ir IVA poveikį žmonių vaisingumui nėra. TEZ neturėjo įtakos žiurkių patinų ir patelių vaisingumo ir reproduktyvumo rodikliams esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai. ELX ir IVA veikė žiurkių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IVA/TEZ/ELX kartu su IVA gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus veikia silpnai. IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, TEZ/IVA derinį kartu su IVA, taip pat IVA vartojantiems pacientams

nustatytas galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė galvos svaigimas, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

IVA/TEZ/ELX kartu su IVA vartojusiems 12 metų ir vyresniems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (17,3 %), viduriavimas (12,9 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (11,9 %) ir padidėjęs aminotransferazės aktyvumas (10,9 %).

Sunkios nepageidaujamos išbėrimo reakcijos, pasireiškusios 12 metų ir vyresniems pacientams, nustatytos 1,5 % IVA/TEZ/ELX kartu su IVA gydytiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

4 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, TEZ/IVA derinį kartu su IVA ir vartojant vien IVA. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos		
MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija [*] , nosiaryklės uždegimas	labai dažnas
	Rinitas [*] , gripas [*]	dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija [*]	dažnas
Psichikos sutrikimai	Depresija	dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas [*] , svaigulys [*]	labai dažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Ausų skausmas, ausų diskomfortas, spengimas ausyse, būgnelio membranos hiperemija, vestibulinės funkcijos sutrikimas	dažnas
	Užgultos ausys	nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas, užgulta nosis [*]	labai dažnas
	Rinorėja [*] , sinusų užburkimas, ryklės eritema, sutrikęs kvėpavimas [*]	dažnas
	Švokštimas [*]	nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas [*] , pilvo skausmas [*]	labai dažnas
	Pykinimas, viršutinės pilvo dalies skausmas [*] , pilvo pūtimas [*]	dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas	labai dažnas
	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas [*]	labai dažnas
	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas [*]	labai dažnas
	Kepenų pažeidimas [†]	dažnis nežinomas
	Padidėjęs bendrojo bilirubino kiekis [†]	dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas [*]	labai dažnas
	Aknė [*] , niežėjimas [*]	dažnas
Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai	Krūtis auglys	dažnas
	Krūtis uždegimas, ginekomastija, spenelio sutrikimas, spenelio skausmas	nedažnas
Tyrimai	Bakterijos skrepliuose	labai dažnas
	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje [*]	labai dažnas
	Padidėjęs kraujospūdis [*]	nedažnas

^{*} Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA klinikinius tyrimus.

[†] Remiantis vaistiniam preparatui patekus į rinką gautais duomenimis, vartojant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, nustatytas kepenų pažeidimas (padidėjęs ALT bei AST aktyvumas ir bendrojo bilirubino kiekis), taip pat įskaitant kepenų nepakankamumą, dėl kurio prireikė transplantacijos ciroze ir portine hipertenzija jau sergantiems pacientams. Dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Šių tyrimų saugumo duomenys atitiko tyrimo 445-102 saugumo duomenis.

- 4 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 12 metų ir vyresni 107 pacientai (tyrimas 445-103).
- 192 savaičių trukmės, atvirasis saugumo ir veiksmingumo tyrimas (tyrimas 445-105) 506 pacientams, perkeltiems iš tyrimų 445-102 ir 445-103.
- 8 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 12 metų ir vyresni 258 pacientai (tyrimas 445-104).
- 24 savaičių trukmės, atvirasis tyrimas (tyrimas 445-106), kuriame dalyvavo 66 pacientai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų.

- 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas (tyrimas 445-116), kuriame dalyvavo 121 pacientas nuo 6 iki mažiau nei 12 metų.
- 192 savaičių trukmės, dviejų dalių (A dalies ir B dalies) atvirasis saugumo ir veiksmingumo tyrimas (tyrimas 445-107) 6 metų ir vyresniems pacientams, perkeltiems iš tyrimo 445-106, į A dalies analizę (96 savaičių) buvo įtraukti 64 pacientai.
- 24 savaičių trukmės, atvirasis tyrimas (tyrimas 445-111), kuriame dalyvavo 75 pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Tyrimo 445-102 didžiausio transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo > 8 , > 5 arba > 3 x VNR atvejų dažnis buvo 1,5 %, 2,5 % ir 7,9 % IVA/TEZ/ELX gydytiems pacientams ir 1,0 %, 1,5 % bei 5,5 % placebo gydytiems pacientams. Nepageidaujamų padidėjusio transaminazių aktyvumo reakcijų dažnis buvo 10,9 % IVA/TEZ/ELX gydytiems pacientams bei 4,0 % placebo gydytiems pacientams.

Atvirųjų tyrimų metu dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kai kuriems pacientams buvo nutrauktas gydymas. Po pateikimo rinkai pranešta apie gydymo nutraukimo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Tyrimo 445-102 metu nepageidaujamų išbėrimo reiškinų (pvz., išbėrimo, nežinčio išbėrimo) dažnis buvo 10,9 % vartojantiems IVA/TEZ/ELX ir 6,5 % placebo gydomiems pacientams. Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai paprastai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis pagal pacientų lytį buvo 5,8 % vyrams ir 16,3 % moterims IVA/TEZ/ELX gydomų pacientų grupėje ir 4,8 % vyrų bei 8,3 % moterų placebo gydomų pacientų grupėje. IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis buvo 20,5 % hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims ir 13,6 % hormoninių kontraceptikų nevartojančioms moterims (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas

Tyrimo 445-102 metu didžiausio kreatinfosfokinazės aktyvumo > 5 x VNR atvejų dažnis buvo 10,4 % vartojantiems IVA/TEZ/ELX ir 5,0 % placebo gydomiems pacientams. Nustatytas kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas paprastai praėjo ir buvo be simptomų, daugumoje atvejų jis nustatytas po fizinės veiklos. Nė vienam IVA/TEZ/ELX gydytų pacientų nebuvo nutrauktas gydymas dėl padidėjusio kreatinfosfokinazės aktyvumo.

Padidėjęs kraujospūdis

Tyrimo 445-102 didžiausias vidutinio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 3,5 mmHg ir 1,9 mmHg IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams (pradinio įvertinimo metu: 113 mmHg sistolinis ir 69 mmHg diastolinis) bei atitinkamai 0,9 mmHg ir 0,5 mmHg placebo gydomiems pacientams (pradinio įvertinimo metu: 114 mmHg sistolinis ir 70 mmHg diastolinis).

Pacientų, kuriems mažiausiai du kartus sistolinis kraujospūdis buvo > 140 mmHg arba diastolinis kraujospūdis buvo > 90 mmHg, dalis sudarė atitinkamai 5,0 % ir 3,0 % IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams, palyginti su atitinkamai 3,5 % ir 3,5 % placebo gydomiems pacientams.

Vaikų populiacija

IVA/TEZ/ELX kartu su IVA saugumo duomenys buvo vertinami 228 pacientams nuo 2 iki mažiau nei 18 metų tyrimuose 102, 103, 104, 106 ir 111. Vaikų ir suaugusių pacientų saugumo duomenys iš esmės yra panašūs.

Atliekant tyrimą 445-106, kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų, didžiausio > 8 , > 5 ir > 3 x VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo dažnis buvo atitinkamai 0,0%, 1,5 % ir 10,6 %. Nė vienam IVA/TEZ/ELX gydytam pacientui nenustatytas > 3 x VNR transaminazių

aktyvumo padidėjimas, susijęs su $> 2 \times$ VNR padidėjusiu bendrojo bilirubino kiekiu, ir nereikėjo nutraukti gydymo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo (žr. 4.4 skyrių).

Atliekant tyrimą 445-111, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų, didžiausio > 8 , > 5 ir $> 3 \times$ VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo dažnis buvo atitinkamai 1,3 %, 2,7 % ir 8,0 %. Nė vienam IVA/TEZ/ELX gydytam pacientui nenustatytas $> 3 \times$ VNR transaminazių aktyvumo padidėjimas, susijęs su $> 2 \times$ VNR padidėjusiu bendrojo bilirubino kiekiu, ir nereikėjo nutraukti gydymo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo (žr. 4.4 skyrių).

Išbėrimas

Atliekant tyrimą 445-111, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų, 15 (20,0 %) tiriamųjų nustatytas bent 1 išbėrimo reiškinys, 4 (9,8 %) mergaitėms ir 11 (32,4 %) berniukų.

Lęšiuko drumstumas

Vienam pacientui nustatytas nepageidaujamas lęšiuko drumstumo reiškinys.

Kitos ypatingos populiacijos

Išskyrus išbėrimo skirtumus pagal lytį, IVA/TEZ/ELX kartu su IVA saugumo duomenys iš esmės buvo panašūs visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant analizę pagal amžių, pradinio įvertinimo procentinį prognozuojamą forsuito iškvėpimo tūrį per 1 sekundę (ppFEV₁) ir geografinius regionus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Specialių priešnuodžių perdozavus IVA/TEZ/ELX nėra. Perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių paciento organizmo būklės rodiklių bei klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemą veikiantys sisteminiai vaistiniai preparatai, ATC kodas – R07AX32.

Veikimo mechanizmas

ELX ir TEZ yra CFTR korektoriai, kurie jungiasi su skirtingomis CFTR baltymo vietomis ir turi adityvų poveikį palengvinant F508del-CFTR apdorojimą ląstelėse ir pernašą, kad padidėtų iki ląstelių paviršiaus nunešamo CFTR baltymo kiekis, palyginti su bet kuria molekule atskirai. IVA sustiprina CFTR baltymo atviro kanalo (arba vartų mechanizmo) tikimybę ląstelių paviršiuje.

Dėl bendro ELX, TEZ ir IVA poveikio padidėja F508del-CFTR kiekis ir funkcija ląstelių paviršiuje, kurie didina CFTR aktyvumą vertinant pagal CFTR sąlygojamą chloridų pernašą. Ne F508del-CFTR variantų antrajame alelyje atžvilgiu neaišku, ar ELX, TEZ ir IVA derinys taip pat didina ir kiek didina šių mutavusių CFTR variantų kiekį ląstelių paviršiuje bei sustiprina jo atviro kanalo (arba vartų mechanizmo) tikimybę.

Farmakodinaminis poveikis

Poveikis chlorido kiekiui prakaitė

Tyrimė 445-102 (pacientai, kuriems buvo *F508del* mutacija viename alelyje ir mutacija antrajame alelyje, kas gali rodyti CFTR baltymo gamybos nebuvimą arba CFTR baltymą, kuris neperneša chlorido ir nereaguoja į kitus CFTR modulatorius [IVA ir TEZ/IVA] *in vitro*) po 4 savaičių nuo pradinio įvertinimo nustatytas sumažėjęs chlorido kiekis prakaitė, kuris išliko visą 24 savaičių trukmės gydymo laikotarpį. Gydymo skirtumas tarp IVA/TEZ/ELX kartu su IVA ir placebo pagal chlorido kiekio prakaitė vidutinį absoliutųjį pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -41,8 mmol/l (95 % PI: -44,4, -39,3; $p < 0,0001$).

Tyrimė 445-103 (pacientai, kurie yra homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu) skirtumas tarp gydymo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA ir gydymo TEZ/IVA kartu su IVA pagal chlorido kiekio prakaitė vidutinį absoliutųjį pokytį po 4 savaičių nuo pradinio įvertinimo buvo -45,1 mmol/l (95 % PI: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

Tyrimė 445-104 (pacientams, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo mutacija antrajame alelyje su vartų mechanizmo defektu arba liekamuoju CFTR aktyvumu), chlorido kiekio prakaitė vidutinis absoliutusias pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA grupėje buvo -22,3 mmol/l (95 % PI: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$). Gydymo skirtumas tarp IVA/TEZ/ELX kartu su IVA ir kontrolinės grupės (IVA grupė arba TEZ/IVA kartu su IVA grupe) buvo -23,1 mmol/l (95 % PI: -26,1; -20,1; $p < 0,0001$).

Tyrimė 445-106 (dalyvavo nuo 6 iki mažiau nei 12 metų pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija) chloridų kiekio prakaitė vidutinis absoliutusias pokytis per 24 savaites ($n = 60$) nuo pradinio įvertinimo ($n = 62$) buvo -60,9 mmol/l (95 % PI: -63,7; 58,2)*. Chlorido kiekio prakaitė vidutinis absoliutusias pokytis per 12 savaičių ($n = 59$) nuo pradinio įvertinimo buvo -58,6 mmol/l (95 % PI: -61,1; -56,1).

* Buvo turimi ne visų dalyvių, įtrauktų į analizes, visų kontrolinių apsilankymų duomenys, ypač nuo 16 savaitės. Galimybes surinkti duomenis po 24 savaičių apsunkino COVID-19 pandemija. 12 savaičių duomenis pandemija paveikė mažiau.

Tyrimė 445-116 (dalyvavo nuo 6 iki mažiau nei 12 metų pacientai, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija) gydant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA chloridų kiekis prakaitė per 24 savaites sumažėjo, palyginti su placebo poveikiu. Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodu nustatytas vidutinis gydymo skirtumas tarp IVA/TEZ/ELX kartu su IVA grupės ir placebo grupės pagal chlorido kiekio prakaitė absoliutųjį pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -51,2 mmol/l (95 % PI: -55,3; -47,1; nominalusis $p < 0,0001$).

Tyrimė 445-111 (dalyvavo nuo 2 iki mažiau nei 6 metų pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija) chloridų kiekio prakaitė vidutinis absoliutusias pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -57,9 mmol/l (95 % PI: -61,3; 54,6).

Poveikis širdžiai ir kraujagyslėms

Poveikis QT intervalui

Skiriant iki 2 kartų už didžiausią rekomenduojamą didesnę ELX dozę ir 3 kartus už didžiausią rekomenduojamą didesnę TEZ ir IVA dozę, QT/QTc intervalas sveikiems tiriamiesiems kliniškai reikšmingai nepailgėjo.

Širdies susitraukimų dažnis

Tyrimė 445-102 IVA/TEZ/ELX gydomiems pacientams nustatytas vidutinis širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas 3,7-5,8 tvinksniais per minutę nuo pradinio įvertinimo (76 tvinksniai per minutę).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

IVA/TEZ/ELX kartu su IVA veiksmingumas CF sergantiems pacientams nustatytas šešiuose III fazės tyrimuose. Į šiuos tyrimus įtraukti pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija (MF), vartų mechanizmo defektu arba liekamuuju CFTR aktyvumu antrajame alelyje. Vartojant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, buvo kliniškai įvertinti ne visi *F508del* heterozigotai.

Tyrimas 445-102 buvo 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo *F508del* mutacija viename alelyje ir MF mutacija antrajame alelyje. Norint įtraukti į šį tyrimą, CF sergantys pacientai turėjo turėti I klasės mutacijas, įskaitant beprasmes (angl. *nonsense*) mutacijas, kanonines splaisingo mutacijas ir mažas (≤ 3 nukleotidų) arba nemažas (> 3 nukleotidų) insercijų (intarpų) / delecijų (iškritų) rėmelio poslinkio mutacijas, arba keičiančias prasmę (angl. *missense*) mutacijas, sąlygojančias CFTR baltymą, kuris neužtikrina chloridų pernašos ir nereaguoja į IVA bei TEZ/IVA derinį *in vitro*. Tyrimo metu vertinti dažniausi minimalios funkcijos aleliai buvo *G542X*, *W1282X*, *R553X* ir *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* ir *1898+1G→A*; *3659delC* ir *394delTT*; *CFTRdele2,3* ir *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* bei *R560T*. Iš viso 403 pacientai, kurie buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius – 26,2 metų) buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu vartoti placebo arba IVA/TEZ/ELX kartu su IVA. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo 40-90 %. Vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu buvo 61,4 % (intervalas: 32,3 %, 97,1 %).

Tyrimas 445-103 buvo 4 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu. Iš viso 107 pacientams, kurie buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius 28,4 metų), 4 savaičių atvirojo įvadinio gydymo laikotarpiu buvo skiriamas TEZ/IVA kartu su IVA, po to atsitiktinių imčių būdu jiems buvo paskirta 4 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu vartoti IVA/TEZ/ELX kartu su IVA arba TEZ/IVA kartu su IVA. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo 40-90 %. Vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu, po įvadinio gydymo tezakaforo ir ivakaftoro deriniu laikotarpio buvo 60,9 % (intervalas: 35,0 %; 89,0 %).

Tyrimas 445-104 buvo 8 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo mutacija antrajame alelyje su vartų mechanizmo defektu (angl. *gating*) arba liekamuuju CFTR aktyvumu (RF). Iš viso 258 pacientams, kurie buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius 37,7 metų), 4 savaičių atvirojo įvadinio gydymo laikotarpiu buvo skiriamas IVA (F/Gating) arba TEZ/IVA kartu su IVA (F/RF), o pacientams su F/R117H genotipu įvadinio gydymo laikotarpiu buvo skiriamas IVA. Po to pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo skiriamas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA arba toliau taikomas įvadinio gydymo laikotarpiu skirtas gydymas CFTR modulatoriais. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo 40-90 %. Vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu, po įvadinio laikotarpio, buvo 67,6 % (intervalas: 29,7 %; 113,5 %).

Tyrimas 445-106 buvo 24 savaičių trukmės, atviris tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija. Iš viso 66 pacientams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų (vidutinis amžius pradinio įvertinimo metu – 9,3 metų) buvo skiriamas gydymas pagal svorį. Pacientams, pradinio įvertinimo metu sveriantiems < 30 kg, buvo skiriamos dvi IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletės ryte ir viena IVA 75 mg tabletė vakare. Pacientams, pradinio įvertinimo metu sveriantiems ≥ 30 kg, buvo skiriamos dvi IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletės ryte ir viena IVA 150 mg tabletė vakare. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo ≥ 40 %, o svoris buvo ≥ 15 kg. Vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu buvo 88,8 % (intervalas: 39,0 %; 127,1 %).

Tyrimas 445-116 buvo 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų (pradinio įvertinimo metu vidutinis amžius buvo 9,2 metų), kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija. Iš viso 121 pacientas buvo atrinktas atsitiktinių imčių būdu vartoti placebo arba IVA/TEZ/ELX kartu su IVA. Pacientai, kuriems buvo

skiriamas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, pradinio įvertinimo metu sveriantiems < 30 kg, buvo skiriamos dvi IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletės ryte ir viena IVA 75 mg tabletė vakare. Pacientams, pradinio įvertinimo metu sveriantiems ≥ 30 kg, buvo skiriamos dvi IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletės ryte ir viena IVA 150 mg tabletė vakare. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo ≥ 70 % [vidutinis ppFEV₁ pradinio įvertinimo metu buvo 89,3 % (intervalas: 44,6 %; 121,8 %)], LCI_{2,5} rezultatas buvo ≥ 7,5 [vidutinis LCI_{2,5} pradinio įvertinimo metu buvo 10,01 (intervalas: 6,91; 18,36)] ir svoris buvo ≥ 15 kg.

Tyrimas 445-111 buvo 24 savaičių trukmės, atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų (pradinio įvertinimo metu vidutinis amžius buvo 4,1 metų). Iš viso 75 pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija, buvo įtraukti į tyrimą ir jiems buvo skiriamas gydymas pagal svorį. Pacientams, pradinio įvertinimo metu sveriantiems nuo 10 kg iki < 14 kg, buvo skiriama viena IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg dozė kiekvieną rytą ir viena IVA 59,5 mg dozė kiekvieną vakarą. Pacientams, pradinio įvertinimo metu sveriantiems ≥ 14 kg, buvo skiriama IVA 75 mg kas 12 val./TEZ 50 mg kartą per parą/ELX 100 mg kartą per parą.

Šių tyrimų 445-102, 445-103 ir 445-104, 445-106 ir 445-111 metu šiuose tyrimuose dalyvavę pacientai tęsė gydymus nuo CF, tačiau nutraukė bet kokią ankstesnę gydymą CFTR modulatoriais, išskyrus tiriamuosius vaistinius preparatus. Pacientai, kuriems buvo plaučių infekcija mikroorganizmais, susijusiais su greičiau blogėjančia plaučių būkle, įskaitant, pvz., *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ar *Mycobacterium abscessus*, arba kurių kepenų funkcijos tyrimo rezultatai buvo nenormaliai pakitę atrankos metu (ALT, AST, ALP arba GGT ≥ 3 x VNR arba bendrojo bilirubino kiekis ≥ 2 x VNR), nebuvo įtraukti. Į tyrimą 445-111 taip pat nebuvo įtraukti pacientai, kurių ALT arba AST buvo ≥ 2 x VNR.

Tyrimų 445-102 ir 445-103 pacientai galėjo toliau dalyvauti 192 savaičių trukmės atvirajame tęstiniame tyrime (tyrime 445-105). Tyrimų 445-104, 445-106, 445-116 ir 445-111 pacientai galėjo toliau dalyvauti atskiruose atviruosiuose tęstiniuose tyrimuose.

Tyrimas 445-102

Tyrimo 445-102 metu pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis absoliutusias ppFEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo 24 savaitės metu. Gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, palyginti su placebo, sąlygojo statistiškai reikšmingą ppFEV₁ pagerėjimą 14,3 procentinio punkto (95 % PI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (žr. 5 lentelę). Vidutinis ppFEV₁ pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo įvertinimo metu 15 dieną ir išliko visą 24 savaičių gydymo laikotarpį. ppFEV₁ pagerėjimas pastebėtas nepriklausomai nuo amžiaus, pradinės ppFEV₁, lyties ir geografinio regiono.

Iš viso 18 pacientų, gydomų IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, pradinio įvertinimo metu ppFEV₁ buvo < 40 procentinių punktų. Saugumas ir veiksmingumas šiame pogrupyje atitiko bendrosios populiacijos duomenis. Vidutinis IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, palyginti su placebo, gydytų pacientų gydymo skirtumas pagal absoliutųjį ppFEV₁ pokytį per 24 savaites šiame pogrupyje buvo 18,4 procentinio punkto (95 % PI: 11,5; 25,3).

Pagrindinės ir svarbiausių antrinių baigčių santrauka pateikiama 5 lentelėje.

5 lentelė. Pagrindinė ir svarbiausios antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-102)			
Analizė	Statistinis rodiklis	Placebas N = 203	IVA/TEZ/ELX kartu su IVA N = 200
Pagrindinė			
Pradinė ppFEV ₁ vertė	Vidurkis (SN)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)

5 lentelė. Pagrindinė ir svarbiausios antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-102)

Analizė	Statistinis rodiklis	Placebas N = 203	IVA/TEZ/ELX kartu su IVA N = 200
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>p</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Svarbiausios antrinės			
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo [‡]	Reiškinių skaičius (reiškinių dažnis per metus ^{††}) Santykinis dažnis (95 % PI) <i>p</i> vertė	113 (0,98) NT NT	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> < 0,0001
Chlorido kiekis prakaito pradinio įvertinimo metu (mmol/l)	Vidurkis (SN)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absoliutusias chlorido kiekio prakaito pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absoliutusias chlorido kiekio prakaito pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Pradinis CFQ-R kvėpavimo domeno balas (balais)	Vidurkis (SN)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Pradinis KMI (kg/m ²)	Vidurkis (SN)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absoliutusias KMI pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (kg/m ²)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)

ppFEV₁: procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; PI: pasikliautinis intervalas; SN: standartinis nuokrypis; SP: standartinė paklaida; NT: netaikoma; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta; KMI: kūno masės indeksas.

* Plaučių ligų paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip gydymo antibiotikais (i.v., įkvėpiamaisiais arba geriamaisiais) pokytis dėl 4 arba daugiau iš 12 nurodytų sinusų-plaučių sutrikimų požymių ir (arba) simptomų.

† Apytikris reiškinių dažnis per metus, apskaičiuotas remiantis 48 savaitėmis per metus.

Tyrimas 445-103

Tyrimo 445-103 metu pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis absoliutusias ppFEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo iki dvigubai koduoto gydymo laikotarpio 4 savaitės. Gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, palyginti su gydymu TEZ/IVA kartu su IVA, sąlygojo statistiškai reikšmingą ppFEV₁ pagerėjimą 10,0 procentinio punkto (95 % PI: 7,4; 12,6; $p < 0,0001$) (žr. 6 lentelę). ppFEV₁ pagerėjimas pastebėtas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, pradinės ppFEV₁ vertės ir geografinio regiono.

Visos tyrimo populiacijos pagrindinės ir pagrindinių antrinių baigčių santrauka pateikiama 6 lentelėje.

Pacientų, kurie paskutiniu metu vartojo CFTR modulatorius (N = 66) ir kurie paskutiniu metu jų nevartojo (N = 41), *post-hoc* analizė parodė ppFEV₁ pagerėjimą atitinkamai 7,8 procentinio punkto (95 % PI: 4,8; 10,8) ir 13,2 procentinio punkto (95 % PI: 8,5; 17,9).

6 lentelė. Pagrindinė ir svarbiausios antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-103)			
Analizė*	Statistinis rodiklis	TEZ/IVA kartu su IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX kartu su IVA N = 55
Pagrindinė			
Pradinė ppFEV ₁ vertė	Vidurkis (SN)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) $p < 0,0001$ 10,4 (0,9)
Svarbiausios antrinės			
Chlorido kiekis prakaitė pradinio įvertinimo metu (mmol/l)	Vidurkis (SN)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absoliutusias chlorido kiekio prakaitė pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) $p < 0,0001$ -43,4 (1,7)
Pradinis CFQ-R kvėpavimo domeno balas (balais)	Vidurkis (SN)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė Pokytis grupėje (SP)	NT NT -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) $p < 0,0001$ 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; PI: pasikliautinis intervalas; SN: standartinis nuokrypis; SP: standartinė paklaida; NT: netaikoma; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta.			
* Pagrindinės ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių pradinė vertė apibrėžiama kaip įvertinimas 4 savaičių įvadinio gydymo TEZ/IVA kartu su IVA laikotarpio pabaigoje.			

Tyrimas 445-104

Tyrimo 445-104 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis absoliutusias ppFEV₁ pokytis grupės viduje per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA grupėje. Gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA sukėlė statistiškai reikšmingą ppFEV₁ pagerėjimą nuo pradinio įvertinimo 3,7 procentiniais punktais (95 % PI: 2,8; 4,6; $p < 0,0001$) (žr. 7 lentelę). Bendras ppFEV₁ pagerėjimas nustatytas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, pradinio ppFEV₁ geografinio regiono ir genotipo grupių (F/Gating arba F/RF).

Bendros tyrimo populiacijos pagrindinės ir antrinių baigčių santrauka pateikiama 7 lentelėje.

Pacientų su F/Gating genotipu pogrupių analizėje gydymo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA (N = 50), palyginti su IVA (N = 45), skirtumas pagal vidutinį absoliutųjį ppFEV₁ pokytį buvo 5,8 procentinio punkto (95 % PI: 3,5; 8,0). Pacientų su F/RF genotipu pogrupių analizėje gydymo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA (N = 82), palyginti su TEZ/IVA kartu su IVA (N = 81), skirtumas pagal vidutinį absoliutųjį ppFEV₁ pokytį buvo 2,0 procentinio punkto (95 % PI: 0,5; 3,4). F/Gating ir F/RF genotipų pogrupių chlorido kiekio prakaite ir FQ-R kvėpavimo domeno balo pagerėjimo rezultatai buvo panašūs į bendrus rezultatus.

7 lentelė. Pagrindinė ir antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-104)			
Analizė*	Statistinis rodiklis	Kontrolinė grupė[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX kartu su IVA N = 132
Pagrindinė			
Pradinė ppFEV ₁ vertė	Vidurkis (SN)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	Pokytis grupėje (95 % PI) <i>p</i> vertė	0,2 (-0,7; 1,1) NT	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> < 0,0001
Svarbiausios ir kitos antrinės			
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo, palyginti su kontroline grupe (procentiniais punktais)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė	NT NT	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> < 0,0001
Chlorido kiekis prakaite pradinio įvertinimo metu (mmol/l)	Vidurkis (SN)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absoliutusias chlorido kiekio prakaite pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l)	Pokytis grupėje (95 % PI) <i>p</i> vertė	0,7 (-1,4; 2,8) NT	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>p</i> < 0,0001
Absoliutusias chlorido kiekio prakaite pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo, palyginti su kontroline grupe (mmol/l)	Gydymo skirtumas (95 % PI) <i>p</i> vertė	NT NT	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> < 0,0001
Pradinis CFQ-R kvėpavimo domeno balas (balais)	Vidurkis (SN)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)	Pokytis grupėje (95 % PI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais), palyginti su kontroline grupe	Gydymo skirtumas (95 % PI)	NT	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : procentinis prognozuojamas forsuito iškvėpimo tūris per 1 sekundę; PI: pasikliautinis intervalas; SN: standartinis nuokrypis; NT: netaikoma; CFQ-R: Patikslinta cistinės fibrozės anketa. * Pagrindinės ir antrinių vertinamųjų baigčių pradinė vertė apibrėžiama kaip įvertinimas 4 savaičių įvadinio gydymo IVA arba TEZ/IVA kartu su IVA laikotarpio pabaigoje. [†] IVA grupė arba TEZ/IVA kartu su IVA grupė.			

Tyrimas 445-105

Tyrimas 445-105 buvo 192 savaičių trukmės, atvirasis, tęstinis tyrimas, kuriuo siekta įvertinti ilgalaikio gydymo IVA/TEZ/ELX kartu su IVA saugumą ir veiksmingumą. Pacientai, kurie buvo perkelti iš tyrimų 445-102 (N = 399) ir 445-103 (N = 107), buvo gydomi IVA/TEZ/ELX kartu su IVA.

Tyrimo 445-105 metu pirminių tyrimų kontrolinių grupių pacientams nustatytas pagerėjimas pagal veiksmingumo vertinamąsias baigtis, kuris atitiko pagerėjimą, nustatytą tiriamiesiems, gydomiems IVA/TEZ/ELX kartu su IVA pirminių tyrimų metu. Kontrolinių grupių pacientams ir pacientams,

gydomiems IVA/TEZ/ELX kartu su IVA pirminių tyrimų metu, nustatytas ilgalaikis pagerėjimas. Antrinių vertinamųjų veiksmingumo baigčių santrauka pateikiama 8 lentelėje.

8 lentelė. Tyrimo 445-105 antrinė veiksmingumo analizė, visos analizės populiacija (tiriamieji su F/MF ir F/F)					
Analizė	Statistinis rodiklis	Tyrimo 445-105 išplėstinė* 192 savaitė			
		Placebas tyrimo 445-102 N = 203	IVA/TEZ/EL X tyrimo 445-102 N = 196	TEZ/IVA tyrimo 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX tyrimo 445-103 N = 55
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo* (procentiniais punktais)	n MK metodu nustatytos vidutinės vertės 95 % PI	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)
Absoliutusias chlorido kiekio prakaito pokytis nuo pradinio įvertinimo* (mmol/l)	n MK metodu nustatytos vidutinės vertės 95 % PI	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)
Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius bendrąjį per trijų vaistinių preparatų derinio veiksmingumo laikotarpį†	Reiškinų skaičius Apytikris reiškinų dažnis per metus (95 % PI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absoliutusias KMI pokytis nuo pradinio įvertinimo* (kg/m ²)	n MK metodu nustatytos vidutinės vertės 95 % PI	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)
Absoliutusias kūno svorio pokytis nuo pradinio įvertinimo* (kg)	n MK metodu nustatytos vidutinės vertės 95 % PI	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)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo* (balais)	n MK metodu nustatytos vidutinės vertės 95 % PI	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 = procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; KMI = kūno masės indeksas; CFQ-R = Cistinės fibrozės anketa – pataisyta; MK = mažiausiųjų kvadratų metodas; PI = pasikliautinis intervalas
* Pradinis įvertinimas = pirminio tyrimo pradinis įvertinimas
† Tiriamesiems, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į IVA/TEZ/ELX grupę, bendrasis trijų vaistinių preparatų derinio veiksmingumo laikotarpis apima duomenis iš pirminių tyrimų ir iki tyrimo 445-105 192-osios gydymo savaitės (N = 255, įskaitant 4 pacientus, kurie nebuvo perkelti į tyrimą 445-105). Tiriamesiems, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į placebo arba TEZ/IVA grupę, bendrasis trijų vaistinių preparatų derinio veiksmingumo laikotarpis apima tyrimo 445-105 192 gydymo savaites (N = 255).

Vaikų populiacija

Vaikai nuo 2 iki < 12 metų

Tyrimas 445-106

Tyrimo 445-106 metu pagrindinė saugumo ir toleravimo vertinamoji baigtis vaikams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų buvo vertinama 24 savaites. Antrinės vertinamosios baigtys buvo farmakokinetikos ir veiksmingumo vertinimas.

Antrinių vertinamųjų veiksmingumo baigčių santrauka pateikiama 9 lentelėje.

9 lentelė. Antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (N = 66) (tyrimas 445-106)			
Analizė	Pradinis matas Vidurkis (SN)	Absoliutusias pokytis per 12 savaičių Pokytis grupėje (95 % PI)	Absoliutusias pokytis per 24 savaites Pokytis grupėje (95 % PI)*
ppFEV ₁ (procentiniais punktais)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R kvėpavimo domeno balas (balais)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
KMI pagal amžių z balas	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) †	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) ‡
Svorio pagal amžių z balas	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) †	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) ‡
Ūgio pagal amžių z balas	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) ‡	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) ‡
Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius‡	NT	NT	n = 66 4 (0,12) §
LCI _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SN: standartinis nuokrypis; PI: pasikliautinis intervalas; ppFEV₁: procentinis prognozuojamas forsuito iškvėpimo tūris per 1 sekundę; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta; KMI: kūno masės indeksas; NT: netaikoma; LCI: plaučių klirensas indeksas.

‡ Plaučių ligų paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip gydymo antibiotikais (i.v., įkvėpiamaisiais arba geriamaisiais) pokytis dėl 4 arba daugiau iš 12 nurodytų sinusų-plaučių požymių ir (arba) simptomų.

†† Reiškinių skaičius ir apytikris reiškinų dažnis per metus, remiantis 48 savaitėmis per metus.

Įvertinimas po 12 savaičių.

± Įvertinimas po 24 savaičių.

* Buvo turimi ne visų dalyvių, įtrauktų į analizę, visų kontrolinių apsilankymų duomenys, ypač nuo 16 savaitės. Galimybes surinkti duomenis po 24 savaičių apsunksino COVID-19 pandemija. 12 savaičių duomenis pandemija paveikė mažiau.

† Įvertinimas po 12 savaičių.

‡ Įvertinimas po 12 savaičių.

†† Plaučių ligų paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip gydymo antibiotikais (i.v., įkvėpiamaisiais arba geriamaisiais) pokytis dėl 4 arba daugiau iš 12 nurodytų sinusų-plaučių požymių ir (arba) simptomų.

§ Reiškinių skaičius ir apytikris reiškinų dažnis per metus, remiantis 48 savaitėmis per metus.

Tyrimas 445-107

Tyrimas 445-107 yra 192 savaičių trukmės, dviejų dalių (A dalies ir B dalies), atvirasis, tęstinis tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti ilgalaikio gydymo IVA/TEZ/ELX saugumą ir veiksmingumą pacientams, kurie užbaigė tyrimą 445-106. Veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo įtrauktos kaip antrinės vertinamosios baigtys. A dalies analizė buvo atliekama po 96 savaičių, įtraukiant 6 metų ir vyresnius 64 vaikus. Taikant papildomų 96 savaičių trukmės gydymą, nustatytas ilgalaikis ppFEV₁, chlorido kiekio prakaitu, CFQ-R kvėpavimo domeno balo ir LCI_{2,5} pagerėjimas, atitinkantis tyrimo 445-106 metu gautus rezultatus.

Tyrimas 445-116

Tyrimas 445-116 gydymas IVA/TEZ/ELX kartu su IVA pacientams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų sukėlė statistiškai reikšmingą pagerėjimą per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo pagal pirminę vertinamąją baigtį (LCI_{2,5}). MK metodu nustatytas vidutinis gydymo skirtumas tarp IVA/TEZ/ELX

kartu su IVA grupės ir placebo grupės pagal absoliutųjį LCI_{2,5} pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -2,26 mmol/l (95 % PI: -2,71; -1,81; $p < 0,0001$).

Tyrimas 445-111

Tyrimo 445-111 metu pagrindinė saugumo ir toleravimo vertinamoji baigtis buvo vertinama 24 savaites. Tarp antrinių vertinamųjų baigčių buvo farmakokinetikos ir veiksmingumo vertinamųjų baigčių, įskaitant chlorido kiekio prakaitu (žr. „Farmakodinaminis poveikis“) ir LCI_{2,5} absoliutųjį pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo, vertinimas. Antrinių vertinamųjų veiksmingumo baigčių santrauka pateikiama 10 lentelėje.

10 lentelė. Antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (tyrimas 445-111)	
Analizė	Pokytis grupėje (95 % PI) gydant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA
Chloridų kiekio prakaitu absoliutusias pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
LCI _{2,5} absoliutusias pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo	N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
PI: pasikliautinis intervalas; LCI: plaučių klirenso indeksas. * LCI vertintas tik pacientams, kurie atrankos į tyrimą metu buvo 3 metų ir vyresni.	

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti IVA/TEZ/ELX kartu su IVA tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis cistinės fibrozės indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

ELX, TEZ ir IVA farmakokinetika sveikiems suaugusiems tiriamiesiems ir CF sergantiems pacientams yra panaši. Pradėjus vartoti ELX bei TEZ kartą per parą ir IVA du kartus per parą, pusiausvyrinė ELX, TEZ ir IVA apykaita plazmoje nusistovi tokiu būdu: per maždaug 7 paras – ELX, per maždaug 8 paras – TEZ ir per 3-5 paras – IVA. Po IVA/TEZ/ELX vartojimo nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, ELX kaupimosi santykis yra maždaug 3,6, TEZ – 2,8 ir IVA – 4,7. CF sergančių 12 metų ir vyresnių pacientų pagrindiniai ELX, TEZ ir IVA farmakokinetikos parametrai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė. CF sergančių 12 metų ir vyresnių pacientų vidutiniai (SN) ELX, TEZ ir IVA farmakokinetikos parametrai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai			
Dozė	Veiklioji medžiaga	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24 val. ss.} ar AUC_{0-12 val. ss.} (µg·val./ml)*
IVA 150 mg kas 12 val. / TEZ 100 mg ir ELX 200 mg kartą per parą	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
SN: standartinis nuokrypis; C _{max} : didžiausia nustatyta koncentracija; AUC _{ss} : plotas po koncentracijos ir laiko kreive nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai. * ELX ir TEZ AUC _{0-24 val.} , IVA AUC _{0-12 val.}			

Absorbcija

Absoliutusias ELX biologinis įsisavinamumas, geriant eleksakftoro po valgio, yra maždaug 80 %. ELX absorbcijos laiko iki maksimalios koncentracijos (t_{max}) mediana (intervalas) buvo maždaug 6 val. (4-12 val.), TEZ ir IVA t_{max} mediana (intervalas) buvo atitinkamai maždaug 3 val. (2-4 val.) ir 4 val. (3-6 val.). ELX ekspozicija (AUC) padidėja maždaug 1,9-2,5 karto, vartojant su vidutiniškai riebiu valgiu, palyginti su jo vartojimu nevalgius. IVA ekspozicija padidėja maždaug 2,5-4 kartus, vartojant su vidutiniškai riebiais valgiais, palyginti su jo vartojimu nevalgius, o TEZ ekspozicijai maistas įtakos neturi (žr. 4.2 skyrių).

Kadangi ELX ekspozicija buvo maždaug 20 % mažesnė po IVA/TEZ/ELX granulių nei po standartinės IVA/TEZ/ELX tabletės vartojimo, vaistinio preparato farmacinės formos nėra laikomos viena kitą pakeičiančiomis.

Pasiskirstymas

> 99 % ELX jungiasi su plazmos baltymais, maždaug 99 % TEZ jungiasi su plazmos baltymais, abiem atvejais daugiausiai su albuminu. Maždaug 99 % IVA jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su albuminu, taip pat su alfa 1 rūgščių glikoproteinu ir žmogaus gamaglobulinu. Geriant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, vidutinis (\pm SN) ELX, TEZ ir IVA tariamasis pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) ir 293 l (89,8). ELX, TEZ ir IVA į žmogaus raudonąsias kraujo ląsteles lengviau nepatenka.

Biotransformacija

ELX žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas, jį metabolizuoja daugiausiai CYP3A4/5. Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę 200 mg 14 C-ELX dozę, M23-ELX buvo vienintelis pagrindinis organizme cirkuliuojantis metabolitas. M23-ELX yra panašaus stiprumo kaip ELX ir yra laikomas farmakologiškai veikliu.

TEZ žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas, jį metabolizuoja daugiausiai CYP3A4/5. Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę 100 mg 14 C-TEZ dozę, M1-TEZ, M2-TEZ ir M5-TEZ buvo trys pagrindiniai žmogaus organizme cirkuliuojantys TEZ metabolitai. M1-TEZ yra panašaus stiprumo kaip TEZ ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M2-TEZ yra daug mažiau farmakologiškai veiklus nei TEZ arba M1-TEZ, o M5-TEZ nėra laikomas farmakologiškai veikliu. Dar vienas mažiau svarbus cirkuliuojantis metabolitas M3-TEZ susidaro TEZ tiesioginio gliukuronidinimo metu.

IVA žmogaus organizme taip pat ekstensyviai metabolizuojamas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad IVA metabolizuoja daugiausiai CYP3A4/5. M1-IVA ir M6-IVA yra du pagrindiniai IVA metabolitai žmogaus organizme. M1-IVA atitinka maždaug šeštadalį IVA stiprumo ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M6-IVA nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

CYP3A4*22 heterozigotinio genotipo įtaka TEZ, IVA ir ELX ekspozicijai atitinka kartu vartojamo silpno CYP3A4 inhibitoriaus poveikį, kuris nėra kliniškai reikšmingas. Manoma, kad TEZ, IVA arba ELX dozės koreguoti nereikia. Tikėtina, kad poveikis CYP3A4*22 homozigotinį genotipą turintiems pacientams bus stipresnis. Tačiau duomenų apie tokius pacientus nėra.

Eliminacija

Vartojant kartotines dozes po valgio, vidutinės (\pm SN) ELX, TEZ ir IVA tariamojo klirenso vertės nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai buvo atitinkamai 1,18 (0,29) l/val., 0,79 (0,10) l/val. ir 10,2 (3,13) l/val. Išgėrus ELX, TEZ ir IVA fiksuotos dozės derinio tabletes, vidutinis (SN) galutinis IVA/TEZ/ELX pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai maždaug 24,7 (4,87) val., 60,3 (15,7) val. ir 13,1 (2,98) val. Išgėrus IVA/TEZ/ELX fiksuotos dozės derinio tabletes, vidutinis (SN) efektyvios TEZ pusinės eliminacijos laikas yra 11,9 (3,79) val.

Išgėrus vien 14 C-ELX, didžioji dalis ELX (87,3 %) buvo pašalinta su išmatomis, daugiausia kaip metabolitai.

Išgėrus vien 14 C-TEZ, didžioji dalis dozės (72 %) buvo pašalinta su išmatomis (nepakitusios medžiagos pavidalu arba kaip M2-TEZ) ir maždaug 14 % buvo pašalinta su šlapimu (daugiausia kaip M2-TEZ), todėl vidutinis bendrasis 86 % šalinimas po vaistinio preparato suvartojimo trunka iki 26 parų.

Išgėrus vien 14 C-IVA, didžioji dalis IVA (87,8 %) buvo pašalinama su išmatomis po biotransformacijos.

Nežymus ELX, TEZ ir IVA kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs vaistas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*, 10-15 balų), vien ELX arba kartu su TEZ ir IVA vartojimas neištirtas. Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*, 7-9 balų), 10 dienų vartojus kartotines ELX, TEZ ir IVA dozes, ELX AUC buvo didesnis maždaug 25 %, C_{max} buvo didesnė 12 %, M23-ELX AUC buvo didesnis 73 %, C_{max} buvo didesnė 70 %, TEZ AUC buvo didesnis maždaug 20 %, C_{max} buvo panaši, M1-TEZ AUC buvo mažesnis 22 %, C_{max} buvo mažesnė 20 %, IVA AUC buvo didesnis 1,5 karto, C_{max} buvo didesnė 10 %, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais. Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo poveikis bendrai ekspozicijai (pagal sumines ELX ir jo M23-ELX metabolito vertes) lėmė 36 % didesnę AUC ir 24 % didesnę C_{max} , palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Tezakaftoras ir ivakaftoras

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, 10 dienų vartojus kartotines TEZ ir IVA dozes, TEZ AUC buvo didesnis maždaug 36 %, C_{max} buvo didesnė 10 %, o IVA AUC buvo didesnis 1,5 karto, tačiau C_{max} buvo panaši, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais.

Ivakaftoras

Tiriant vien IVA, tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, IVA C_{max} buvo panaši, tačiau IVA AUC_{0-∞} buvo didesnis maždaug 2,0 karto, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas [apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) mažesnis nei 30 ml/min.], arba pacientams, kuriems nustatyta galutinės stadijos inkstų liga, vien ELX vartojimas arba ELX vartojimas kartu su TEZ ir IVA neištirti.

Žmonių farmakokinetikos tyrimai vartojant ELX, TEZ ir IVA parodė minimalią ELX, TEZ ir IVA eliminaciją su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik atitinkamai 0,23 %, 13,7 % [0,79 % pašalinta kaip nepakitęs vaistas] ir 6,6 % viso radioaktyvumo).

Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analize, ELX ekspozicija buvo panaši pacientams, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (N = 75; aGFG nuo 60 ml/min. iki mažiau nei 90 ml/min.), palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali (N = 341; aGFG 90 ml/min. arba daugiau).

Populiacijos FK analizė, į kurią buvo įtraukta 817 pacientų, vartojusių vien TEZ arba TEZ kartu su IVA II arba III fazės tyrimuose, parodė, kad lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (N = 172; aGFG nuo 60 ml/min. iki mažiau nei 90 ml/min.) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (N = 8; aGFG nuo 30 ml/min. iki mažiau nei 60 ml/min.) TEZ klirenso reikšmingai nepaveikė (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Lytis

Vyrams ir moterims ELX (244 vyrai, palyginti su 174 moterimis), TEZ ir IVA farmakokinetikos parametrai yra panašūs.

Rasė

Rasė neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos ELX ekspozicijai, remiantis populiacijos FK analize baltaodžiams (N = 373) ir ne baltaodžiams (N = 45). Ne baltaodžių rasėms priklausė 30 juodaodžių

arba afroamerikiečių, 1 paciento rasinė kilmė buvo įvairi, o 14 pacientų etninė kilmė buvo kita (ne azijiečių).

Labai negausūs farmakokinetikos duomenys rodo, kad baltaodžiams (N = 652) ir ne baltaodžiams (N = 8) TEZ ekspozicija yra panaši. Ne baltaodžių rasėms priklausė 5 juodaodžiai arba afroamerikiečiai ir 3 vietiniai havajiečiai arba kitų Ramiojo vandenyno salų gyventojai.

Remiantis populiacijos FK analize, rasė IVA farmakokinetikai baltaodžiams (N = 379) ir ne baltaodžiams (N = 29) kliniškai reikšmingos įtakos neturėjo. Ne baltaodžių rasėms priklausė 27 afroamerikiečiai ir 2 azijiečiai.

Senyvi žmonės

Į IVA/TEZ/ELX kartu su IVA vartojimo klinikinius tyrimus nebuvo įtrauktas pakankamas 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius, todėl negalima nustatyti, ar atsakas šiems pacientams skiriasi nuo jaunesnių suaugusiųjų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

ELX, TEZ ir IVA ekspozicija, nustatyta III fazės tyrimuose naudojant populiacijos FK analizę, pateikiama pagal amžiaus grupes 12 lentelėje. ELX, TEZ ir IVA ekspozicija pacientams nuo 2 iki mažiau nei 18 metų yra 18 metų ir vyresniems pacientams nustatyto intervalo ribose.

12 lentelė. Vidutinė (SN) ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ ir IVA ekspozicija, nustatyta nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, pagal amžiaus grupę ir vartojamą dozę

Amžiaus grupė	Dozė	ELX AUC _{0-24 val.,ss} (µg val./ml)	M23-ELX AUC _{0-24 val.,ss} (µg val./ml)	TEZ AUC _{0-24 val.,ss} (µg val./ml)	M1-TEZ AUC _{0-24 val.,ss} (µg val./ml)	IVA AUC _{0-12 val.,ss} (µg val./ml)
Pacientai nuo 2 iki < 6 metų, nuo 10 kg iki < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg qAM / TEZ 40 mg kartą per parą / ELX 80 mg kartą per parą ir IVA 59,5 mg qPM	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacientai nuo 2 iki < 6 metų, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg kas 12 val. / TEZ 50 mg kartą per parą / ELX 100 mg kartą per parą	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pacientai nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg kas 12 val. / TEZ 50 mg kartą per parą / ELX 100 mg kartą per parą	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacientai nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg kas 12 val. / TEZ 100 mg kartą per parą / ELX 200 mg kartą per parą	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pacientai paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų) (N = 72)	IVA 150 mg kas 12 val. / TEZ 100 mg kartą per parą / ELX 200 mg kartą per parą	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Suaugę pacientai (≥ 18 metų) (N = 179)	IVA 150 mg kas 12 val. / TEZ 100 mg kartą per parą / ELX 200 mg kartą per parą	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SN: standartinis nuokrypis; AUC_{ss}: plotas po koncentracijos ir laiko kreive nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai; qAM: kartą per parą ryte; qPM: kartą per parą vakare.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Eleksakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vaisingumas ir nėštumas

Dozės, nesukeliančios pastebimo nepageidaujamo poveikio (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) vaisingumui, buvo 55 mg/kg per parą (2 kartus viršijančios didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD), remiantis suminėmis ELX ir jo metabolito AUC reikšmėmis) žiurkių

patinams ir 25 mg/kg per parą (4 kartus viršijančios didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD), remiantis suminėmis ELX ir jo metabolito AUC reikšmėmis) žiurkių patelėms. Žiurkėms duodant dozes, viršijančias didžiausią toleruojamą dozę (DTD), sėklą gaminančių kanalėlių degeneracija ir atrofija koreliuoja su oligospermija / aspermija ir ląstelės irimu antsėklidžiuose. Šunų patinų, kuriems buvo duodama 14 mg/kg ELX per parą (15 kartų viršijančios didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD), remiantis suminėmis ELX ir jo metabolito AUC reikšmėmis), sėklidėse buvo nustatyta minimali arba lengva, abipusė sėklą gaminančių kanalėlių degeneracija ir (arba) atrofija, kuri nepraėjo per laikotarpį, kai vaistinio preparato nebuvo skiriama, tačiau be reikšmingų pasekmių. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

ELX nebuvo teratogeniškas žiurkėms duodant 40 mg/kg per parą ir triušiams duodant 125 mg/kg per parą (atitinkamai maždaug 9 ir 4 kartus viršijant DŽRD, remiantis suminėmis ELX ir jo metabolito [žiurkėms] AUC bei ELX AUC [triušiams] reikšmėmis), o duomenys apie vystymąsi apsiribojo tik mažesniu vidutiniu vaisiaus kūno svoriu duodant ≥ 25 mg/kg per parą.

Vaikingsiems žiurkėms nustatytas ELX prasiskverbimas per placentą.

Tezakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniško poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Vaikingsiems žiurkėms nustatytas TEZ prasiskverbimas per placentą.

Toksiškumo jaunikliams tyrimai su žiurkėmis, kurioms buvo duodama vaisto nuo 7 iki 35 dienos po atsivedimo, parodė gaištamumą ir liguistumą, net duodant mažas dozes. Pasekmės buvo susijusios su doze ir paprastai sunkesnės, kai tezakaftoro buvo pradėta duoti anksčiau po atsivedimo. Ekspozicija žiurkėms nuo 21 iki 49 dienos po atsivedimo neparodė toksiškumo duodant didžiausią dozę, kuri buvo maždaug du kartus didesnė už numatytą ekspoziciją žmogui. Tezakaftoras ir jo metabolitas M1-TEZ yra P-glikoproteino substratai. Mažesnio lygio P-glikoproteino aktyvumas smegenyse jaunesnėms žiurkėms sąlygojo didesnę tezakaftoro ir M1-TEZ koncentraciją smegenyse. Nėra tikėtina, kad šie duomenys būtų reikšmingi nurodytai 2 metų ir vyresnių vaikų populiacijai, kuriai P-glikoproteino raiškos laipsnis atitinka nustatytą suaugusiesiems.

Ivakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniško poveikio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vaisingumas ir neštumas

NOAEL vaisingumui buvo 100 mg/kg per parą (5 kartus viršijančios DŽRD, remiantis suminėmis IVA ir jo metabolitų AUC reikšmėmis) žiurkių patinams ir 100 mg/kg per parą (3 kartus viršijančios DŽRD, remiantis suminėmis IVA ir jo metabolitų AUC reikšmėmis) žiurkių patelėms.

Atliekant poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimą, IVA sumažino išgyvenamumą ir laktacijos rodiklius bei lėmė sumažėjusį jauniklių kūno svorį. NOAEL jauniklių gyvybingumui ir augimui buvo ekspozicija, maždaug 3 kartus viršijanti sistemine IVA ir jo metabolitų ekspozicija, suaugusiesiems žmonėms vartojant DŽRD. Vaikingsiems žiurkių ir triušių patelėms nustatytas IVA prasiskverbimas per placentą.

Gyvūnų jauniklių tyrimai

Kataraktos atvejai nustatyti žiurkių jaunikliams preparato skiriant nuo 7 iki 35 dienos po atsivedimo, kai IVA ekspozicija buvo lygi 0,21 karto DŽRD, remiantis sistetine IVA ir jo metabolitų ekspozicija. Tokie atvejai nenustatyti žiurkių patelių, gavusių IVA nuo 7 iki 17 gestacijos laikotarpio paros, vaisiams, žiurkių jaunikliams, kuriems IVA pateko per patelės pieną iki 20 paros po atsivedimo, 7 savaičių žiurkėms arba 3,5-5 mėnesių šunims, gavusiems IVA. Galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma (žr. 4.4 skyrių).

Ivakaftoras / tezakaftoras / eleksakaftoras

Šio derinio kartotinių dozių toksinio poveikio žiurkėms ir šunims tyrimai, kurių metu buvo kartu skiriamas ELX, TEZ ir IVA, siekiant įvertinti adityvus ir (arba) sinergistinio toksinio poveikio galimybę, netikėto toksinio poveikio arba sąveikos neparodė. Galimas sinergistinis toksinis poveikis patinų reprodukcijai neįvertintas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Hipromeliozė (E464)

Hipromeliozės acetato sukcinatas

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas (E470b)

Manitolis (E421)

Natrio laurilsulfatas (E487)

Sukralozė (E955)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Nustatyta, kad sumaišius mišinio savybės išlieka stabilios vieną valandą.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dvipusis polietileno tereftalato/polietileno/folijos/polietileno (BOPET/PE/folijos/PE) spausdintinės aliuminio folijos laminato paketėlis.

Pakuotėje yra 28 paketėliai (4 savaitei skirti dėklai, kiekviename dėkle yra 7 paketėliai).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/003

EU/1/20/1468/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. rugpjūčio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
<p>Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): Siekiant papildomai apibūdinti ilgalaikį veiksmingumą CF sergantiems vaikams nuo 2 iki 5 metų, kurie yra heterozigotiniai <i>F508del</i> mutacijos atžvilgiu, registruotojas turi atlikti ilgalaikį registru parentą veiksmingumo tyrimą, kuriuo būtų lyginamas ligos progresavimas CF sergantiems vaikams, kuriems pradedant gydymą Kaftrio buvo nuo 2 iki 5 metų ir kurie yra heterozigotiniai <i>F508del-CFTR</i> mutacijos atžvilgiu, palyginti su ligos progresavimu lygiagrečiai lygiavertei kohortai CF sergančių vaikų, kurie niekada nebuvo gydomi Kaftrio, greta išilginės istorinės kohortos, vadovaujantis suderintu protokolu, bei pateikti šio tyrimo rezultatus.</p>	<p>Visas protokolas pateikiamas iki 2024 m. birželio mėn.</p> <p>Įtraukimas į tyrimą baigiamas iki 2024 m. gruodžio mėn.</p> <p>Galutinė ataskaita pateikiama iki 2029 m. gruodžio 31 d.</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 37,5 mg ivakaftoro, 25 mg tezakaftoro ir 50 mg eleksakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Kaftrio galite pradėti vartoti bet kurią savaitės dieną.

Atidarykite

Norėdami uždaryti, įkiškite žemiau esančią auselelę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaftrio 37,5/25/50 tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖKLAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 37,5 mg ivakaftoro, 25 mg tezakaftoro ir 50 mg eleksakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Kaftrio galite pradėti vartoti bet kurią savaitės dieną.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJOS SLUOKSNIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir 100 mg eleksakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Kaftrio galite pradėti vartoti bet kurią savaitės dieną.

Atidarykite

Norėdami uždaryti, įkiškite žemiau esančią auselelę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/004

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaftrio 75/50/100 tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖKLAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir 100 mg eleksakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Kaftrio galite pradėti vartoti bet kurią savaitės dieną.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/004

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJOS SLUOKSNIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granulės pakėtėlyje
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena granulių pakėtėlyje yra 75 mg ivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir 100 mg eleksakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės pakėtėlyje

28 pakėtėliai

4 atskiri dėklai, kiekviena dėkle yra 7 pakėtėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą pakėtėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granuliu paketėlyje yra 75 mg ivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir 100 mg eleksakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

7 paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/004

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulės
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granuliu paketėlyje yra 60 mg ivakaftoro, 40 mg tezakaftoro ir 80 mg eleksakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

28 paketėliai

4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 7 paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granuliu paketėlyje yra 60 mg ivakaftoro, 40 mg tezakaftoro ir 80 mg eleksakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

7 paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1468/003

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulės
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

ivakaftoras (*ivacaftorum*), tezakaftoras (*tezacaftorum*), eleksakaftoras (*ellexacaftorum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kaftrio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kaftrio
3. Kaip vartoti Kaftrio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kaftrio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kaftrio ir kam jis vartojamas

Kaftrio sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų: ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro. Vaistas padeda kai kurių cistine fibroze (CF) sergančių pacientų plaučių ląstelėms geriau funkcionuoti. CF yra paveldima liga, dėl kurios plaučiai ir virškinimo sistema gali užsikimšti tirštomis, lipniomis gleivėmis.

Kaftrio, vartojamas su ivakaftoru, skirtas **6 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems cistine fibroze (CF), kuriems yra bent viena *F508del* mutacija** cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) gene. Kaftrio skirtas ilgalaikiam gydymui.

Kaftrio veikia baltymą, vadinamą CFTR. Kai kuriems CF sergantiems žmonėms, jeigu jie turi *CFTR* geno mutaciją, šis baltymas yra pažeistas.

Kaftrio paprastai vartojamas kartu su kitu vaistu ivakaftoru. Ivakaftoras verčia baltymą geriau veikti, o tezakaftoras ir eleksakaftoras didina baltymo kiekį ląstelių paviršiuje.

Kaftrio (vartojamas kartu su ivakaftoru) padeda kvėpuoti gerindamas plaučių funkcionavimą. Taip pat galite pastebėti, kad nebesergate taip dažnai arba lengviau priaugate svorio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kaftrio

Kaftrio vartoti draudžiama:

- **Jeigu yra alergija** ivakaftorui, tezakaftorui, eleksakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Pasitarkite su gydytoju ir negerkite tablečių, jei tai tinka Jums.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- **Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų** arba jų buvo anksčiau. Gydytojui gali reikėti koreguoti Jūsų dozę.
- Prieš pradėdant gydymą Kaftrio ir gydymo metu gydytojas atliks tam tikrus **kraujo tyrimus tam, kad patikrintų Jūsų kepenų funkciją**, ypač jeigu anksčiau Jūsų kraujo tyrimai rodė didelį kepenų fermentų aktyvumą. Pacientams, gydytiems Kaftrio, gali padidėti kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė kokių nors kepenų funkcijos sutrikimų simptomų. Jie išvardyti 4 skyriuje.

- Kaftrio vartojimo laikotarpiu pacientams nustatyta depresija (įskaitant mintis apie savižudybę arba mėginimus nusižudyti), paprastai pasireiškianti per tris pirmuosius gydymo mėnesius. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums (arba šį vaistą vartojančiam asmeniui) pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, kurie gali būti depresijos požymiai: prislėgta arba pakitusi nuotaika, nerimas, emocinio diskomforto pojūtis arba mintys apie žalojimąsi arba žudymąsi.
- **Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra inkstų funkcijos sutrikimų** arba Jums jų buvo anksčiau.
- **Pasitarkite su gydytoju**, prieš pradėdami gydymą Kaftrio, jeigu Jums atliktas **organo persodinimas**.
- **Pasitarkite su gydytoju**, jeigu naudojate hormoninę kontracepciją, pvz., esate moteris, vartojanti kontraceptines tabletes. Tai gali reikšti didesnę tikimybę, kad Jums vartojant Kaftrio atsiras išbėrimas.
- Prieš pradėdant gydymą Kaftrio ir gydymo metu **gydytojas gali atlikti akių tyrimus**. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, kuriems skiriamas šis gydymas, pasireiškė akies lęšiuko drumstumas (katarakta) be poveikio regėjimui.

Jaunesniems kaip 6 metų vaikams

Neduokite šio vaisto jaunesniems kaip 6 metų vaikams, nes nežinoma, ar Kaftrio tabletės yra saugios ir veiksmingos šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Kaftrio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Vartojant kai kuriuos vaistus, Kaftrio gali veikti kitaip arba gali būti labiau tikėtinas šalutinis poveikis. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų. Gydytojas gali pakeisti vieno iš vaistų dozę, jeigu geriate vieną iš toliau nurodytų vaistų.

- **Priešgrybelinių vaistų** (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra flukonazolas, itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas.
- **Antibiotikų** (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra klaritromicinas, eritromicinas, rifampicinas, rifabutinas ir telitromicinas.
- **Vaistų nuo epilepsijos** (vartojamų epilepsijos traukuliams arba priepuoliams gydyti). Tarp jų yra karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- **Vaistažolinių preparatų**. Tarp jų yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai.
- **Imunosupresantų** (vartojamų po organo persodinimo). Tarp jų yra ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas.
- **Širdį veikiančių gliukozidų** (vartojamų kai kurioms širdies būklėms gydyti). Tarp jų yra digoksinas.
- **Antikoagulantų** (vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti). Tarp jų yra varfarinas.
- **Vaistų nuo diabeto**. Tarp jų yra glimepiridas, glipizidas, gliburidas, nateglinidas ir repaglinidas.

- **Vaistų, kurie mažina cholesterolio kiekį kraujyje.** Tarp jų yra pitavastatinas ir rozuvastatinas.
- **Vaistų, kurie mažina kraujospūdį.** Tarp jų yra verapamilis.

Kaftrio vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes padidindami Kaftrio kiekį organizme jie gali sustiprinti šalutinį Kaftrio poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą **pasitarkite su gydytoju.**
 - **Nėštumas:** nėštumo metu vaisto geriau nevertoti. Gydytojas padės Jums nuspręsti, kas yra geriausia Jums ir Jūsų vaikui.
 - **Žindymo laikotarpis:** ivakaftoras, tezakaftoras ir eleksakaftoras išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas apsvarys žindymo naudą Jūsų kūdikiui ir gydymo naudą Jums, kad padėtų Jums nuspręsti, ar reikia nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Kaftrio gali svaigti galva. Jeigu Jums svaigsta galva, vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti mechanizmų negalima, kol šis vaisto poveikis nepraeis.

Kaftrio sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kaftrio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę.

Kaftrio paprastai vartojamas kartu su ivakaftoru.

Rekomenduojama dozė 6 metų ir vyresniems pacientams

Amžius	Svoris	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
Nuo 6 iki < 12 metų	< 30 kg	Dvi ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės	Viena ivakaftoro 75 mg tabletė
Nuo 6 iki < 12 metų	≥ 30 kg	Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės	Viena ivakaftoro 150 mg tabletė
12 metų ir vyresni	-	Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės	Viena ivakaftoro 150 mg tabletė

Rytines ir vakarines tabletes gerkite su maždaug 12 valandų pertrauka.

Tabletės skirtos vartoti per burną.

Tiek Kaftrio, tiek ivakaftoro tabletes gerkite kartu su maistu, turinčiu riebalų. Riebalų yra valgiuose ar užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat valgiuose, kuriuose yra kiaušinių. Kitas riebalų turintis maistas yra:

- Sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai, jogurtas, šokoladas
- Mėsa, riebi žuvis
- Avokadai, humusas, sojų produktai (tofu)
- Riešutai, riebalų turintys maistiniai batonėliai ar gėrimai.

Gydymo Kaftrio metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų. Daugiau informacijos žr. 2 skyriaus poskyryje „Kaftrio vartojimas su maistu ir gėrimais“.

Nurykite visą tabletę. Prieš ryjant tablečių negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti.

Turite toliau vartoti visų kitų savo vaistų, nebent gydytojas nurodė nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkių **kepenų funkcijos sutrikimų**, gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą dozę arba nuspręsti sustabdyti gydymą Kaftrio. Taip pat žr. 2 skyriaus poskyrį „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“.

Ką daryti pavartojus per didelę Kaftrio dozę?

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį. Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant nurodytą toliau 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti Kaftrio

Jeigu pamiršote išgerti dozę, paskaičiuokite, prieš kiek laiko turėjote vartoti praleistą dozę.

- **Jeigu** praėjo **mažiau nei 6 valandos** nuo to laiko, kada praleidote rytinę arba vakarinę dozę, praleistą (-as) tabletę (-es) išgerkite kiek galima greičiau. Tada grįžkite prie įprasto vartojimo režimo.
- **Jeigu** praėjo **daugiau nei 6 valandos**:
 - **Jeigu pamiršote išgerti rytinę Kaftrio dozę**, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite. Vakarinės ivakaftoro dozės negerkite. Vartokite kitą rytinę dozę įprastu metu.
 - **Jeigu pamiršote išgerti vakarinę ivakaftoro dozę**, praleistos dozės negerkite. Palaukite kitos dienos ir vartokite rytinę Kaftrio tablečių dozę įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes.

Nustojus vartoti Kaftrio

Gydytojas nurodys, kiek laiko Jums reikės vartoti Kaftrio. Svarbu reguliariai gerti šį vaistą. Nieko nekeiskite, nebent taip nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai

Kepenų pažeidimas ir blogėjanti kepenų funkcija žmonėms, sergantiems sunkia kepenų liga. Kepenų funkcijos pablogėjimas gali būti sunkus ir gali prireikti transplantacijos.

CF sergantiems žmonėms dažnai padidėja kepenų fermentų aktyvumas kraujyje. Toliau išvardyti galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai:

- Skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje
- Pageltusi oda arba akių baltymai
- Apetito sumažėjimas
- Pykinimas arba vėmimas
- Tamsus šlapimas

Depresija. Tarp jos požymių gali būti prislėgta arba pakitusi nuotaika, nerimas, emocinio diskomforto pojūtis.

Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų, apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Išbėrimas (dažnesnis moterims nei vyrams)

Jeigu pastebėjote išbėrimą, apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kitas Kaftrio vartojimo šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos skausmas
- Galvos svaigimas
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (persišaldymas)
- Burnos ir ryklės skausmas (gerklės perštėjimas)
- Nosies užburkimas
- Pilvo skausmas
- Viduriavimas
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (kepenų funkcijos sutrikimo požymiai)
- Bakterijų gleivėse tipo pokyčiai
- Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas (raumenų irimo požymis), kurį rodo kraujo tyrimų rezultatai

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Gripas
- Sutrikęs kvėpavimas (dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas)
- Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija)
- Sloga
- Sinusų (ančių) sutrikimai (sinusų užburkimas)
- Paraudimas arba perštėjimas gerklėje
- Ausų sutrikimai: ausų skausmas arba diskomfortas, spengimas ausyse, ausies būgnelio uždegimas
- Sukimosi pojūtis (vidinės ausies sutrikimas)
- Pilvo pūtimas (dujų kaupimasis)
- Spuogai (aknė)
- Niežinti oda
- Krūties gumbai
- Pykinimo pojūtis

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Krūties ir spenelio sutrikimai: uždegimas, skausmas
- Krūties padidėjimas vyrams
- Padidėjęs kraujospūdis
- Švokštimas
- Užgultos ausys

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Kepenų pažeidimas (kepenų pažeidimas)
- Padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų funkciją rodantis kraujo tyrimas)

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti paaugliams

Šalutinis poveikis paaugliams yra panašus į suaugusiųjų.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kaftrio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kaftrio sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra ivakaftoras, tezakaftoras ir eleksakaftoras.

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 37,5 mg ivakaftoro, 25 mg tezakaftoro ir 50 mg eleksakaftoro.

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir 100 mg eleksakaftoro.

- Pagalbinės medžiagos yra
 - Tabletės branduolys: hipromeliozė (E464), hipromeliozės acetato sukcinatas, natrio laurilsulfatas (E487), kroskarmeliozės natrio druska (E468), mikrokristalinė celiuliozė (E460(i)) ir magnio stearatas (E470b).
 - Tabletę dengianti plėvelė: hipromeliozė (E464), hidroksipropilceliuliozė (E463), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).

Svarbi informacija apie Kaftrio sudėtį pateikiama 2 skyriaus pabaigoje.

Kaftrio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kaftrio 37,5 mg / 25 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai oranžinės, kapsulės formos tabletės, pažymėtos „T50“ vienoje pusėje, o kita pusė yra lygi.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės, kapsulės formos tabletės, pažymėtos „T100“ vienoje pusėje, o kita pusė yra lygi.

Kaftrio tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 56 tabletės (4 lizdinės plokštelės po 14 tablečių).

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulės paketėlyje
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulės paketėlyje
ivakaftoras (*ivacaftorum*), tezakaftoras (*tezacaftorum*), eleksakaftoras (*elexacaftorum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kaftrio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Kaftrio
3. Kaip vartoti Kaftrio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kaftrio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kaftrio ir kam jis vartojamas

Kaftrio sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų: ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro. Vaistas padeda kai kurių cistine fibroze (CF) sergančių pacientų plaučių ląstelėms geriau funkcionuoti. CF yra paveldima liga, dėl kurios plaučiai ir virškinimo sistema gali užsikimšti tirštomis, lipniomis gleivėmis.

Kaftrio, vartojamas su ivakaftoru, skirtas **nuo 2 iki mažiau nei 6 metų pacientams, sergantiems cistine fibroze (CF), kuriems yra bent viena *F508del* mutacija** cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) gene. Kaftrio skirtas ilgalaikiam gydymui.

Kaftrio veikia baltymą, vadinamą CFTR. Kai kuriems CF sergantiems žmonėms, jeigu jie turi *CFTR* geno mutaciją, šis baltymas yra pažeistas.

Kaftrio paprastai vartojamas kartu su kitu vaistu ivakaftoru. Ivakaftoras verčia baltymą geriau veikti, o tezakaftoras ir eleksakaftoras didina baltymo kiekį ląstelių paviršiuje.

Kaftrio (vartojamas kartu su ivakaftoru) padeda Jūsų vaikui kvėpuoti gerindamas jo (-s) plaučių funkcionavimą. Taip pat galite pastebėti, kad Jūsų vaikas nebeserga taip dažnai arba lengviau priauga svorio.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Kaftrio

Kaftrio duoti savo vaikui draudžiama:

- **Jeigu Jūsų vaikui yra alergija** ivakaftorui, tezakaftorui, eleksakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju ir neduokite savo vaikui šio vaisto, jei tai tinka Jūsų vaikui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- **Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju, jeigu Jūsų vaikui yra kepenų funkcijos sutrikimų** arba jų buvo anksčiau. Gydytojui gali reikėti koreguoti Jūsų vaiko dozę.
- Prieš pradėdant gydymą Kaftrio ir gydymo metu gydytojas atliks tam tikrus **kraujo tyrimus tam, kad patikrintų Jūsų vaiko kepenų funkciją**, ypač jeigu anksčiau Jūsų vaiko kraujo tyrimai rodė didelį kepenų fermentų aktyvumą. Pacientams, gydytiems Kaftrio, gali padidėti kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų vaikui pasireiškė kokių nors kepenų funkcijos sutrikimų simptomų. Jie išvardyti 4 skyriuje.

- Kaftrio vartojimo laikotarpiu pacientams nustatyta depresija (įskaitant mintis apie savižudybę arba mėginimus nusižudyti), paprastai pasireiškianti per tris pirmuosius gydymo mėnesius. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jūsų vaikui pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, kurie gali būti depresijos požymiai: prislėgta arba pakitusi nuotaika, nerimas, emocinio diskomforto pojūtis arba mintys apie žalojimąsi arba žudymąsi.
- **Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju, jeigu Jūsų vaikui yra inkstų funkcijos sutrikimų** arba Jūsų vaikui jų buvo anksčiau.
- **Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju**, prieš pradėdami gydymą Kaftrio, jeigu Jūsų vaikui atliktas **organo persodinimas**.
- Prieš pradėdant gydymą Kaftrio ir gydymo metu **Jūsų vaiko gydytojas gali atlikti akių tyrimus**. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, kuriems skiriamas šis gydymas, pasireiškė akies lęšiuko drumstumas (katarakta) be poveikio regėjimui.

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams

Neduokite Kaftrio granulių jaunesniems kaip 2 metų vaikams, nes nežinoma, ar Kaftrio granulės yra saugios ir veiksmingos šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Kaftrio

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui**. Vartojant kai kuriuos vaistus, Kaftrio gali veikti kitaip arba gali būti labiau tikėtinas šalutinis poveikis. Ypač svarbu pasakyti Jūsų vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikas vartoja bet kurį iš toliau nurodytų vaistų. Gydytojas gali pakeisti vieno iš vaistų dozę, jeigu Jūsų vaikas geria vieną iš toliau nurodytų vaistų.

- **Priešgrybelinių vaistų** (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra flukonazolas, itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas.
- **Antibiotikų** (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra klaritromicinas, eritromicinas, rifampicinas, rifabutinas ir telitromicinas.
- **Vaistų nuo epilepsijos** (vartojamų epilepsijos traukuliams arba priepuoliams gydyti). Tarp jų yra karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- **Vaistažolinių preparatų**. Tarp jų yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai.
- **Imunosupresantų** (vartojamų po organo persodinimo). Tarp jų yra ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas.
- **Širdį veikiančių glikozidų** (vartojamų kai kurioms širdies būklėms gydyti). Tarp jų yra digoksinas.
- **Antikoagulantų** (vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti). Tarp jų yra varfarinas.
- **Vaistų nuo diabeto**. Tarp jų yra glimepiridas, glipizidas, gliburidas, nateglinidas ir repaglinidas.
- **Vaistų, kurie mažina cholesterolio kiekį kraujyje**. Tarp jų yra pitavastatinas ir rozuvastatinas.
- **Vaistų, kurie mažina kraujospūdį**. Tarp jų yra verapamilis.

Kaftrio vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo metu venkite duoti Jūsų vaikui maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes padidindami Kaftrio kiekį Jūsų vaiko organizme jie gali sustiprinti šalutinį Kaftrio poveikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Kaftrio Jūsų vaikui gali svaigti galva. Jeigu Jūsų vaikui svaigsta galva, patartina nevažiuoti dviračiu arba neužsiimti veikla, reikalaujančia viso jo (-s) dėmesio.

Kaftrio granulių sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu Jūsų vaiko gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą.

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kaftrio

Visada duokite savo vaikui šį vaistą tiksliai kaip nurodė Jūsų vaiko gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.

Jūsų vaiko gydytojas nustatys Jūsų vaikui tinkamą dozę. Jūsų vaikas turi toliau vartoti visus savo vaistus, nebent Jūsų vaiko gydytojas nurodė nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

Kaftrio paprastai vartojamas kartu su ivakaftoru.

Rekomenduojama dozė nuo 2 iki mažiau nei 6 metų pacientams

Amžius	Svoris	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
Nuo 2 iki mažiau nei 6 metų	nuo 10 kg iki < 14 kg	Vienas ivakaftoro 60 mg / tezakaftoro 40 mg / eleksakaftoro 80 mg granulių paketėlis	Vienas ivakaftoro 59,5 mg granulių paketėlis
	≥ 14 kg	Vienas ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg granulių paketėlis	Vienas ivakaftoro 75 mg granulių paketėlis

Duokite savo vaikui rytinę ir vakarinę granulių dozes su maždaug 12 valandų pertrauka.

Granulės skirtos vartoti per burną.

Kaip paruošti Kaftrio granules:

- Laikykite granulių paketėlį taip, kad kirpimo linija būtų viršuje.
- Švelniai pakratykite paketėlį, kad Kaftrio granulės nusėstų.
- Praplėškite arba prakirpkite paketėlį palei kirpimo liniją.
- Atsargiai išberkite visas paketėlyje esančias Kaftrio granules į 1 arbatinį šaukštelį (5 ml) minkšto maisto ar skysčio mažoje talpyklėje (pvz., tuščiaame dubenyje).
 - Maistas arba skystis turi būti kambario arba žemesnės temperatūros.
 - Minkšto maisto ar skysčio pavyzdžiai gali būti trinti vaisiai, jogurtas su pagardais arba pudingas ir pienas arba sultys.
- Sumaišykite Kaftrio granules su maistu ar skysčiu.

Duokite Kaftrio suvartoti per valandą po sumaišymo. Užtikrinkite, kad būtų suvartotas visas vaistas.

Tiek Kaftrio, tiek ivakaftoro dozes duokite kartu su maistu, turinčiu riebalų. Riebalų yra valgiuose ar užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat valgiuose, kuriuose yra kiaušinių. Kitas riebalų turintis maistas yra:

- Sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai, jogurtas, šokoladas
- Mėsa, riebi žuvis
- Avokadai, humusas, sojų produktai (tofu)
- Riešutai, riebalų turintys maistiniai batonėliai ar gėrimai.

Jūsų vaiko gydymo Kaftrio metu venkite duoti Jūsų vaikui maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų. Daugiau informacijos žr. 2 skyriaus poskyryje „Kaftrio vartojimas su maistu ir gėrimais“.

Jeigu Jūsų vaikui yra vidutinio sunkumo arba sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, Jūsų vaiko gydytojas gali sumažinti Jūsų vaiko vartojamą dozę arba nuspręsti sustabdyti gydymą Kaftrio. Taip pat žr. 2 skyriaus poskyrį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Ką daryti Jūsų vaikui pavartojus per didelę Kaftrio dozę?

Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, pasiimkite su savimi Jūsų vaiko vaisto pakuotę ir šį lapelį. Jūsų vaikui gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant nurodytą toliau 4 skyriuje.

Pamiršus duoti Jūsų vaikui Kaftrio

Jeigu pamiršote Jūsų vaikui duoti dozę, paskaičiuokite, prieš kiek laiko turėjote vartoti praleistą dozę.

- **Jeigu praėjo mažiau nei 6 valandos** nuo to laiko, kada Jūsų vaikas praleido rytinę arba vakarinę dozę, praleistą dozę duokite kiek galima greičiau. Tada grįžkite prie įprasto vartojimo režimo.
- **Jeigu praėjo daugiau nei 6 valandos:**
 - **Jeigu Jūsų vaikas pamiršo išgerti rytinę Kaftrio dozę,** duokite ją iš karto, kai tik prisiminsite. Vakarinės ivakaftoro dozės neduokite. Duokite kitą rytinę dozę įprastu metu.
 - **Jeigu Jūsų vaikas pamiršo išgerti vakarinę ivakaftoro dozę,** praleistos dozės neduokite. Palaukite kitos dienos ir duokite rytinę Kaftrio dozę įprastu metu.

Negalima duoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas dozes.

Nustojus savo vaikui duoti Kaftrio

Duokite Kaftrio savo vaikui tiek laiko, kiek rekomenduos Jūsų vaiko gydytojas. Nenustokite duoti vaisto, nebent taip nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai

Kepenų pažeidimas ir blogėjanti kepenų funkcija žmonėms, sergantiems sunkia kepenų liga. Kepenų funkcijos pablogėjimas gali būti sunkus ir gali prireikti transplantacijos.

CF sergantiems žmonėms dažnai padidėja kepenų fermentų aktyvumas kraujyje. Toliau išvardyti galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai:

- Skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje
- Pageltusi oda arba akių baltymai
- Apetito sumažėjimas
- Pykinimas arba vėmimas
- Tamsus šlapimas

Depresija. Tarp jos požymių gali būti prislėgta arba pakitusi nuotaika, nerimas, emocinio diskomforto pojūtis.

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė bent vienas iš šių simptomų, apie tai **nedelsdami pasakykite Jūsų vaiko gydytojui.**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Išbėrimas (dažnesnis moterims nei vyrams)

Jeigu pastebėjote išbėrimą, apie tai **nedelsdami pasakykite Jūsų vaiko gydytojui.**

Kitas Kaftrio vartojimo šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos skausmas
- Galvos svaigimas
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (persišaldymas)
- Burnos ir ryklės skausmas (gerklės perštėjimas)
- Nosies užburkimas
- Pilvo skausmas
- Viduriavimas
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (kepenų funkcijos sutrikimo požymiai)
- Bakterijų gleivėse tipo pokyčiai
- Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas (raumenų irimo požymis), kurį rodo kraujo tyrimų rezultatai

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Gripas
- Sutrikęs kvėpavimas (dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas)
- Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija)
- Sloga
- Sinusų (ančių) sutrikimai (sinusų užburkimas)
- Paraudimas arba perštėjimas gerklėje
- Ausų sutrikimai: ausų skausmas arba diskomfortas, spengimas ausyse, ausies būgnelio uždegimas
- Sukimosi pojūtis (vidinės ausies sutrikimas)
- Pilvo pūtimas (dujų kaupimasis)
- Spuogai (aknė)
- Niežinti oda
- Krūties gumbai
- Pykinimo pojūtis

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Krūties ir spenelio sutrikimai: uždegimas, skausmas
- Krūties padidėjimas vyrams
- Padidėjęs kraujospūdis
- Švokštimas
- Užgultas ausys

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Kepenų pažeidimas (kepenų pažaida)
- Padidėjęs bilirubino kiekis (kepenų funkciją rodantis kraujo tyrimas)

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti paaugliams

Šalutinis poveikis paaugliams yra panašus į suaugusiųjų.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kaftrio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir paketėlio po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kaftrio sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra ivakaftoras, tezakaftoras ir eleksakaftoras.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulės

Kiekviename paketėlyje yra 60 mg ivakaftoro, 40 mg tezakaftoro ir 80 mg eleksakaftoro.

Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg granulės

Kiekviename paketėlyje yra 75 mg ivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir 100 mg eleksakaftoro.

- Pagalbinės medžiagos yra bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), kroskarmeliozės natrio druska (E468), hipromeliozė (E464), hipromeliozės acetato sukcinatas, laktozė monohidratas, magnio stearatas (E470b), manitolis (E421), natrio laurilsulfatas (E487) ir sukralozė (E955).

Svarbi informacija apie Kaftrio sudėtį pateikiama 2 skyriaus pabaigoje.

Kaftrio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulės yra baltos arba balkšvos, saldintos, natūralaus skonio granulės sandariame paketėlyje.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulės yra baltos arba balkšvos, saldintos, natūralaus skonio granulės sandariame paketėlyje.

Kaftrio tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 28 paketėliai (4 savaitėms skirti dėklai, kiekviename dėkle yra 7 paketėliai).

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.