

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,5 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*), 25 mg tesakaftoori (*tezacaftorum*) ja 50 mg eleksakaftoori (*elexacaftorum*).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*), 50 mg tesakaftoori (*tezacaftorum*) ja 100 mg eleksakaftoori (*elexacaftorum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleoranž kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „T50“ ja teine külj on märgistamata (mõõtmed 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranž kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „T100“ ja teine külj on märgistamata (mõõtmed 7,9 mm x 15,5 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaftrio tabletid koos ivakaftooriga on näidustatud tsüstilise fibroosi kombinatsioonraviks 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (*CFTR*) vähemalt üks *F508del*-mutatsioon (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kaftriot võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud tervishoiutöötaja. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit vähemalt ühe *F508del*-mutatsiooni olemasolu kinnitamiseks genotüübi testiga (vt lõik 5.1).

Kõigil patsientidel on soovitatav jälgida transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust ravi esimesel aastal iga 3 kuu järel ja seejärel üks kord aastas. Patsientidel, kellel on esinenud

maksahaigust või transaminaaside aktiivsuse suurenemist, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanutel ja 6-aastastel ja vanematel lastel tuleb kasutada tabelis 1 ettenähtud annuseid.

| Vanus | Kehakaal | Hommikune annus | Õhtune annus |
|----------------------|-----------------|---|--------------------------------|
| 6 kuni < 12 aastat | < 30 kg | Kaks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori tabletti | Üks 75 mg ivakaftoori tablett |
| 6 kuni < 12 aastat | ≥ 30 kg | Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti | Üks 150 mg ivakaftoori tablett |
| 12 aastat ja vanemad | - | Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti | Üks 150 mg ivakaftoori tablett |

Hommikune ja õhtune annus tuleb võtta ligikaudu 12-tunnise vahega, koos rasva sisaldava toiduga (vt „Manustamisviis“).

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud 6 tundi või vähem, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik ja jätkama algse ajakavaga.

Kui on möödunud rohkem kui 6 tundi:

- vahelejäänud hommikusest annusest, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik ning ei tohi õhtust annust võtta. Järgmine ettenähtud hommikune annus tuleb võtta tavalisel ajal;
- vahelejäänud õhtusest annusest, ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta. Järgmine ettenähtud hommikune annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Hommikusi ja õhtuseid annuseid ei tohi võtta samal ajal.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (nt flukonasool, erütromütsiin, verapamiil) või tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin ja klaritromütsiin) tuleb annust vähendada tabeli 2 järgi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

| Tabel 2. Annustamise ajakava samaaegseks kasutamiseks mõõdukate ja tugevate CYP3A inhibiitoritega | | | |
|--|-----------------|--|---|
| Vanus | Kehakaal | Mõõdukad CYP3A inhibiitorid | Tugevad CYP3A inhibiitorid |
| 6 kuni < 12 aastat | < 30 kg | Vaheldumisi iga päev: <ul style="list-style-type: none"> • Esimesel päeval kaks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori (IVA/TEZ/ELX) tabletti • Järgmisel päeval üks 75 mg ivakaftoori (IVA) tablett Õhtust IVA tableti annust ei võeta. | Kaks 37,5 mg IVA, 25 mg TEZ/50 mg ELX-i tabletti kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust IVA tableti annust ei võeta. |
| 6 kuni < 12 aastat | ≥ 30 kg | Vaheldumisi iga päev: <ul style="list-style-type: none"> • Esimesel päeval kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori (IVA/TEZ/ELX) tabletti • Järgmisel päeval üks 150 mg ivakaftoori (IVA) tablett Õhtust IVA tableti annust ei võeta. | Kaks 75 mg IVA, 50 mg TEZ/100 mg ELX-i tabletti kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust IVA tableti annust ei võeta. |
| 12 aastat ja vanemad | - | Vaheldumisi iga päev: <ul style="list-style-type: none"> • Esimesel päeval kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori (IVA/TEZ/ELX) tabletti • Järgmisel päeval üks 150 mg ivakaftoori (IVA) tablett Õhtust IVA tableti annust ei võeta. | Kaks 75 mg IVA, 50 mg TEZ/100 mg ELX-i tabletti kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust IVA tableti annust ei võeta. |

Eirirühmad

Eakad

Annuse kohandamist eakate patsiendirühmal ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka (Childi-Pugh aste B) maksakahjustusega patsientide ravimine ei ole soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib Kaftrio kasutamist kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ning ravist saadav kasu ületab eeldatavalt sellega seotud riske. Kui kasutada, tuleb seda teha ettevaatlikult, vähendatud annusega (vt tabel 3).

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh aste C) patsientidega ei ole uuringuid tehtud, kuid neil on kontsentratsioon eeldatavalt kõrgem kui mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi Kaftrioga ravida.

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh aste A) patsientidel annuse kohandamist ei soovitata (vt tabel 3) (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

| Tabel 3. Soovitused kasutamiseks 6-aastastel ja vanematel maksakahjustusega patsientidel | | | | |
|---|-----------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Vanus | Kehakaal | Kerge (Childi-Pugh aste A) | Mõõdukas (Childi-Pugh aste B) | Raske (Childi-Pugh aste C) |
| 6 kuni < 12 aastat | < 30 kg | Annust ei kohandata | <p>Kasutamine ei ole soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi võib kaaluda ainult selge meditsiinilise vajaduse korral ning kui kasu eeldatavalt ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse, tuleb Kaftriot kasutada ettevaatlikult ja vähendatud annusega järgmiselt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. päev: hommikul kaks 37,5 mg IVA, 25 mg TEZ/50 mg ELX-i tabletti • 2. päev: hommikul üks 37,5 mg IVA, 25 mg TEZ/50 mg ELX-i tablett <p>Seejärel jätkata vaheldumisi 1. päeva ja 2. päeva annusega.</p> <p>IVA tableti õhtust annust ei tohi võtta.</p> | Ei tohi kasutada |
| 6 kuni < 12 aastat | ≥ 30 kg | Annust ei kohandata | <p>Kasutamine ei ole soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi võib kaaluda ainult selge meditsiinilise vajaduse korral ning kui kasu eeldatavalt ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse, tuleb Kaftriot kasutada ettevaatlikult ja vähendatud annusega järgmiselt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. päev: hommikul kaks 75 mg IVA, 50 mg TEZ/100 mg ELX-i tabletti • 2. päev: hommikul üks 75 mg IVA, 50 mg TEZ/100 mg ELX-i tablett <p>Seejärel jätkata vaheldumisi 1. päeva ja 2. päeva annusega.</p> <p>IVA tableti õhtust annust ei tohi võtta.</p> | Ei tohi kasutada |

| | | | | |
|----------------------|---|---------------------|---|------------------|
| 12 aastat ja vanemad | - | Annust ei kohandata | <p>Kasutamine ei ole soovitatav.</p> <p>Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi võib kaaluda ainult selge meditsiinilise vajaduse korral ning kui kasu eeldatavalt ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse, tuleb Kafriot kasutada ettevaatlikult ja vähendatud annusega järgmiselt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. päev: hommikul kaks 75 mg IVA, 50 mg TEZ/100 mg ELX-i tabletti • 2. päev: hommikul üks 75 mg IVA, 50 mg TEZ/100 mg ELX-i tablett <p>Seejärel jätkata vaheldumisi 1. päeva ja 2. päeva annusega.</p> <p>IVA tableti õhtust annust ei tohi võtta.</p> | Ei tohi kasutada |
|----------------------|---|---------------------|---|------------------|

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta kogemused puuduvad (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Kafrio ja ivakaftoori kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks. Patsientidele tuleb anda korraldus tabletid tervelt alla neelata. Tablette ei tohi enne allaneelamist närida, purustada ega murda, sest praegu ei ole muude manustamisviiside toetamiseks kliinilisi andmeid saadaval; tableti närimine või purustamine ei ole soovitatav.

Kafriot tuleb võtta koos rasva sisaldava toiduga. Rasva sisaldavad toidud või supisted on näiteks võiga või õliga valmistatud toidud või mis sisaldavad muna, juustu, pähkleid, täispiima või liha (vt lõik 5.2).

Ravi ajal Kafrioga tuleb vältida greipi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksakahjustus

Ühel tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil tekkis IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga maksapuudulikkus, mille tõttu oli vajalik siirdamine. IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga olemasoleva kaugelearenenud maksahaigusega (nt tsirroos, portaalhüpertensioon) patsientidel tuleb olla ettevaatlik ja kasutada seda ainult sel juhul, kui eeldatav

kasu ületab sellega seotud riske. Neil patsientidel kasutamisel tuleb patsiente pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Kliinilistes uuringutes täheldati transaminaaside aktiivsuse suurenemist patsientidel, keda on ravitud IVA/TEZ/ELX-iga kombinatsioonis IVA-ga, võrreldes platseeboga. IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga kasutataval patsientidel on nende suurenemistega vahel kaasnenud üldbilirubiini sisalduse samaaegne suurenemine. Kõigil patsientidel on soovitatav hinnata transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust enne ravi alustamist, ravi esimesel aastal iga 3 kuu järel ja seejärel üks kord aastas (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel on varem esinenud maksahaigust või transaminaaside aktiivsuse suurenemist, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist. Kui ALAT või ASAT on > 5 x üle normi ülempiiri või ALAT või ASAT > 3 x üle normi ülempiiri ja bilirubiin > 2 x üle normi ülempiiri, tuleb annustamine katkestada ja jälgida hoolikalt laborianalüüse kuni kõrvalekallete kadumiseni. Pärast transaminaaside aktiivsuse suurenemise kadumist tuleb kaaluda ravi jätkamise kasu ja riski suhet (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi ei ole soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib IVA/TEX/ELX-i kasutamist kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ning ravist saadav kasu ületab eeldatavalt sellega seotud riske. Kui kasutada, tuleb seda teha ettevaatlikult, vähendatud annusega (vt tabel 3). Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi IVA/TEX/ELX-iga ravida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Depressioon

IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel on esinenud depressiooni (sealhulgas enesetapukavatsusi ja enesetapukatset), mis tekib tavaliselt kolme kuu jooksul alates ravi alustamisest ning patsientidel, kellel on varem psüühilisi häireid esinenud. Mõnel juhul täheldati sümptomi paranemist pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Patsiente (ja hooldajaid) tuleb hoiatada vajaduse suhtes jälgida patsienti depressiivse meeleolu, enesetapumõtete või käitumises esinevate ebatavaliste muutuste suhtes ning nende sümptomite tekkimisel kohe arsti poole pöörduda.

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta kogemused puuduvad, seetõttu on soovitatav olla selle rühma ravimisel ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsiendid pärast elundi siirdamist

IVA/TEX/ELX-i kasutamist kombinatsioonis IVA-ga ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seepärast ei ole ravimi kasutamine patsientidel pärast elundi siirdamist soovitatav. Koostoimeid sageli kasutatavate immunosuppressantidega vt lõik 4.5.

Lööbenähud

Lööbenähte esines naistel sagedamini kui meestel, eelkõige hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutataval naistel. Välistada ei saa hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite mõju lööbe esinemissagedusele. Kui hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutataval patsientidel tekib lööve, tuleb kaaluda IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonravi IVA-ga ja hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist. Pärast lööbe kadumist tuleb kaaluda IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonravi IVA-ga kasutamise uuesti alustamise sobivust ilma hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditeta. Kui löövet uuesti ei teki, võib kaaluda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite uuesti kasutusele võtmist (vt lõik 4.8).

Eakad

IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et saaks kindlaks määrata, kas nende patsientide ravivastus erineb ravivastusest noorematel täiskasvanutel. Annustamissoovitused põhinevad farmakokineetilisel profiilil ja teadmistel uuringutest tesakaftoori/ivakaftoori (TEZ/IVA) kombinatsioonravist ivakaftooriga (IVA) ning ivakaftoori (IVA) monoterapiaga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed ravimitega

CYP3A-d indutseerivad ained

CYP3A indutseerijate samaaegne kasutamine vähendab oluliselt IVA kontsentratsiooni ja eeldatavalt ELX-i ja TEZ-i kontsentratsiooni, mille tulemusena võib IVA/TEX/ELX-i ja IVA efektiivsus potentsiaalselt väheneda; seetõttu ei ole kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega suureneb ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsioon. Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb IVA/TEX/ELX-i ja IVA annust kohandada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.5).

Kataraktid

IVA-t sisaldavaid raviskeeme kasutanud lastel on esinenud silmaläätse mittekaasasündinud tuhmumist, mis nägemist ei mõjutanud. Kuigi mõnel juhul esines ka muid riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kiirituse saamine), ei saa võimalikku IVA-ga ravimisega seotud riski välistada. Lastel on soovitatav IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi alustamisel teha ravieelne ja ravijärgne oftalmoloogiline läbivaatus (vt lõik 5.3).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

ELX-i, TEZ-i ja IVA farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A-d indutseerivad ained

ELX, TEZ ja IVA on CYP3A substraadid (IVA on CYP3A tundlik substraat). CYP3A tugevate indutseerijate samaaegsel kasutamisel võivad IVA/TEX/ELX-i kontsentratsioonid ja seega efektiivsus väheneda. IVA samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiiniga vähenes IVA kõveraalne pindala (AUC) oluliselt, 89%. ELX-i ja TEZ-i kontsentratsioonid samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A indutseerijatega eeldatavalt samuti vähenevad; seetõttu ei ole samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.4).

Tugevad CYP3A indutseerijad on näiteks:

- rifampitsiin, rifabutiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*).

CYP3A inhibiitorid

- Samaaegne manustamine CYP3A tugeva inhibiitori itrakonooliga suurendas ELX-i AUC-d 2,8-kordselt ja TEZ-i AUC-d 4,0- kuni 4,5-kordselt. Samaaegsel manustamisel itrakonooli ja ketokonooliga suurenes IVA AUC vastavalt 15,6- ja 8,5-kordselt. Samaaegsel manustamisel

tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb IVA/TEX/ELX-i ja IVA annust vähendada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.4).

Tugevad CYP3A inhibiitorid on näiteks:

- ketokonasool, itrakonasool, posakonasool ja vorikonasool;
- telitromütsiin ja klaritromütsiin.

Modelleerimine näitas, et samaaegne manustamine mõõdukate CYP3A inhibiitorite flukonasooli, erütromütsiini ja verapamiiliga võib suurendada ELX-i ja TEZ-i AUC-d ligikaudu 1,9- kuni 2,3-kordselt. Samaaegne manustamine flukonasooliga suurendas IVA AUC-d 2,9-kordselt. Samaaegsel manustamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb IVA/TEX-i/ELX-i ja IVA annust vähendada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.4).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid on näiteks:

- flukonasool;
- erütromütsiin.

Samaaegne manustamine greibimahlaga, mis sisaldab üht või mitut CYP3A-d mõõdukalt inhibeerivat komponenti, võib suurendada ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsiooni. Ravi ajal IVA/TEX/ELX-i ja IVA-ga tuleb vältida greipi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.2).

Potentsiaalsed koostoimed transporteritega

In vitro uuringute kohaselt on ELX väljavoolu transporterite P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substraat, kuid ei ole OATP1B1 või OATP1B3 substraat. P-gp ja BCRP inhibiitorite samaaegne kasutamine ELX-i kontsentratsiooni eeldatavalt oluliselt ei mõjuta sellele omase suure läbilaskvuse ja muutumatul kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu.

In vitro uuringute kohaselt on TEZ vastuvõtu transporter OATP1B1 ja väljavoolu transporterite P-gp ja BCRP substraat. TEZ ei ole OATP1B3 substraat. Samaaegne OATP1B1, P-gp või BCRP inhibiitorite kasutamine TEZ-i kontsentratsiooni eeldatavalt oluliselt ei mõjuta sellele sisemiselt omase läbilaskvuse tõttu ja muutumatul kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu. Kuid P-gp inhibiitorid võivad suurendada M2-TEZ-i (TEZ-i metaboliit) kontsentratsiooni. Seetõttu tuleb P-gp inhibiitorite (nt tsüklosporiini) kasutamisel koos IVA/TEX/ELX-iga olla ettevaatlik.

In vitro uuringute kohaselt ei ole IVA OATP1B1, OATP1B3 või P-gp substraat. IVA ja selle metaboliidid on BCRP substraadid *in vitro*. Sellele omase suure läbilaskvuse ja muutumatul kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu samaaegne manustamine BCRP inhibiitoritega eeldatavalt ei muuda IVA ja M1-IVA kontsentratsiooni, kuid M6-IVA potentsiaalsed muutused ei ole eeldatavalt kliiniliselt asjakohased.

ELX-i, TEZ-i ja/või IVA poolt mõjutatavad ravimid

CYP2C9 substraadid

IVA võib inhibeerida CYP2C9-t; seetõttu on soovitatav jälgida varfariini samaaegsel manustamisel IVA/TEX/ELX-i ja IVA-ga rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR). Teised ravimid, mille kontsentratsioon võib tõusta, on muu hulgas glimepiriid ja glipisiid; nende ravimite kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

Potentsiaalne koostoime transporteritega

IVA või TEZ/IVA samaaegsel manustamisel tundliku P-gp substraadi digoksiiniga suurenes digoksiini AUC 1,3-kordselt kooskõlas IVA nõrga P-gp-d inhibeeriva mõjuga. IVA/TEX/ELX-i ja IVA manustamine võib suurendada nende ravimite süsteemset saadavust, mis on P-gp tundlikud substraadid, ning see võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Samaaegsel kasutamisel digoksiini või teiste P-gp kitsa terapeutilise indeksiga substraatidega, nagu tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus, tuleb olla ettevaatlik ja kasutada sobivat jälgimist.

ELX ja M23-ELX inhibeerivad omastamist OATP1B1 ja OATP1B3 kaudu *in vitro*. TEZ/IVA suurendasid OATP1B1 substraadi pitavastatiini AUC-d 1,2-kordselt. Samaaegne manustamine IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonraviga võib suurendada nende transporterite substraadiks olevate ravimite, nagu statiinid, gliburiid, nategliniid ja repagliniid, kontsentratsioone. Kasutamisel samaaegselt OATP1B1 või OATP1B3 substraatidega tuleb olla ettevaatlik ja patsienti sobival viisil jälgida. Bilirubiin on OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. Uuringus 445-102 täheldati keskmise üldbilirubiini sisalduse kergeid tõuse (muutusi kuni 4,0 µmol/l ravieelsega võrreldes). See leid on kooskõlas bilirubiini transporterite OATP1B1 ja OATP1B3 *in vitro* inhibeerimisega ELX-i ja M23-ELX-i poolt.

ELX ja IVA on BCRP inhibiitorid. IVA/TEX/ELX-i ja IVA samaaegne manustamine võib suurendada BCRP substraatideks olevate ravimite, näiteks rosuvastatiini kontsentratsioone. Samaaegsel kasutamisel BCRP substraatidega on vajalik sobiv jälgimine.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonravi IVA-ga kasutamist on uuritud koos etüüülöstradioli/levonorgestreeliga ning leitud, et see ei mõjuta oluliselt suukaudse rasestumisvastase vahendi kontsentratsioone. IVA/TEX/ELX ja IVA eeldatavalt ei mõjuta hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust.

Lapsed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

ELX-i, TEZ-i või IVA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida IVA/TEX/ELX-i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Piiratud andmete põhjal ELX, TEZ ja IVA erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja IVA/TEX/ELX-iga ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed ELX-i, TEZ-i ja IVA mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. TEZ ei mõjutanud rottide isas- ja emasloomade fertiilsuse ja reproduktsioonivõime indekseid kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral. ELX ja IVA mõjutasid rottide fertiilsust (vt lõik 5.3)

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi mõjutab kergelt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga, TEZ-i/IVA-t kombinatsioonis IVA-ga või IVA monoterapiat kasutanud patsientidel on esinenud pearinglust (vt lõik 4.8). Pearingluse tekkimisel tuleb patsientidel soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga kasutanud 12-aastastel ja vanematel patsientidel olid peavalu (17,3%), kõhulahtisus (12,9%), ülemiste hingamisteede infektsioon (11,9%) ja aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (10,9%).

Löövet tõsise kõrvaltoimena esines 12-aastastest ja vanematest patsientidest 1,5%-l patsientidest, keda raviti IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 4 on esitatud IVA/TEX/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga, TEZ-i/IVA kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga ja IVA monoterapiaga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| Tabel 4. Kõrvaltoimed | | |
|---|--|------------------------|
| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | Esinemissagedus |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Ülemiste hingamisteede infektsioon [*] , Nasofarüngiit | väga sage |
| | Riniit [*] , gripp [*] | sage |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüpopglükeemia [*] | sage |
| Psühhiaatrilised häired | Depressioon | teadmata |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu [*] , pearinglus [*] | väga sage |
| Kõrva ja labürindi häired | Kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas, tinnitus, kuulmekile hüperemia, tasakaaluhäire | sage |
| | Kõrva ummistus | aeg-ajalt |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Orofarüngeaalne valu, ninakinnisus [*] | väga sage |
| | Rinorröa [*] , ninakõrvalurgete kinnisus, neelupunetus, ebanormaalne hingamine [*] | sage |
| | Vilistav hingamine [*] | aeg-ajalt |
| Seedetrakti häired | Kõhulahtisus [*] , kõhuvalu [*] | väga sage |
| | Iiveldus, valu ülakõhus [*] , kõhupuhitus [*] | sage |
| Maksa ja sapiteede häired | Transaminaaside aktiivsuse suurenemine | väga sage |
| | Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine [*] | väga sage |
| | Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine [*] | väga sage |
| | Maksakahjustus [†] | teadmata |
| | Üldbilirubiini sisalduse suurenemine [†] | teadmata |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Lööve [*] | väga sage |
| | Akne [*] , sügelus [*] | sage |

| Tabel 4. Kõrvaltoimed | | |
|--|---|------------------------|
| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | Esinemissagedus |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Mass rinnanäärmes | sage |
| | Rinnapõletik, günekomastia, rinnanibu häire, rinnanibu valu | aeg-ajalt |
| Uuringud | Bakterite sisaldumine rögas | väga sage |
| | Vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine* | väga sage |
| | Vererõhu tõus* | aeg-ajalt |

* IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed.
† Turuletulekujärgsete andmete kohaselt esines IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga maksakahjustust (ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse ja üldbilirubiini sisalduse suurenemine). See hõlmas ka ühel olemasoleva tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil maksapuudulikkust, mille tõttu vajati siirdamist. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Järgmiste uuringute ohutusandmed olid kooskõlas uuringus 445-102 saadud ohutusandmetega:

- 4-nädalane, randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring 107 patsiendil vanuses 12 aastat ja vanemad (uuring 445-103);
- 192-nädalane avatud ohutuse ja efektiivsuse uuring (uuring 445-105) uuringutest 445-102 ja 445-103 ületoodud 506 patsiendil.
- 8-nädalane randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring 258 patsiendil vanuses 12 aastat ja vanemad (uuring 445-104).
- 24-nädalane avatud uuring (uuring 445-106) 66 patsiendil vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta.
- 24-nädalane randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring (uuring 445-116) 121 patsiendil vanuses 6 aastat kuni nooremad kui 12 aastat.
- 192-nädalane kaheosaline (A- ja B-osa) avatud ohutuse ja efektiivsuse uuring (uuring 445-107) uuringust 445-106 üle toodud 6-aastastel ja vanematel patsientidel, mille A-osa analüüs (96 nädalat) tehti 64 patsiendil.
- 24-nädalane avatud uuring (uuring 445-111) 75 patsiendil vanuses 2 aastat kuni alla 6 aasta.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Uuringus 445-102 oli transaminaaside (ALAT või ASAT) maksimaalsete aktiivsuste > 8 , > 5 või > 3 x üle normi ülempiiri esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel 1,5%, 2,5% ja 7,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 1,0%, 1,5% ja 5,5%. Kõrvaltoime transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus oli IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel 10,9% ning platseeboga ravitud patsientidel 4,0%.

Avatud uuringutes katkestasid mõned patsiendid ravi transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu. Turuletulekujärgselt on teatatud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lõpetamise juhtudest (vt lõik 4.4).

Lööbenähud

Uuringus 445-102 oli lööbenähtude (nt lööve, sügelev lööve) esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel 10,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 6,5%. Lööbenähud olid raskusastmelt üldjuhul kerged kuni mõõdukad. Patsientide soo järgi oli lööbenähtude esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-iga ravi saanud meestel 5,8% ja naistel 16,3% ning platseeboga ravitud meestel 4,8% ja naistel 8,3%. IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel oli lööbenähtude esinemissagedus hormonaalset rasestumisvahendit kasutanud naistel 20,5% ja hormonaalset rasestumisvahendit mittekasutanud naistel 13,6% (vt lõik 4.4).

Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine

Uuringus 445-102 oli kreatiinfosfokinaasi maksimaalse aktiivsuse > 5 x normi ülempiirist esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel 10,4% ja platseeboga ravitud patsientidel 5,0%.

Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse täheldatud suurenemised olid üldjuhul mööduvad ja asümptomaatilised ja sageli eelnes neile füüsiline koormus. Ükski IVA/TEZ/ELX-iga ravi saanud patsient kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemise tõttu ravi ei lõpetanud.

Vererõhu tõus

Uuringus 445-102 oli süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine maksimaalne tõus algtasemega võrreldes IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel vastavalt 3,5 mmHg ja 1,9 mmHg (algtasemel: süstoolne 113 mmHg ja diastoolne 69 mmHg) ja platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 0,9 mmHg ja 0,5 mmHg (ravieelne: süstoolne 114 mmHg ja diastoolne 70 mmHg).

Patsientide osakaal, kellel oli vähemalt kahel korral süstoolne vererõhk >140 mmHg või diastoolne vererõhk > 90 mmHg, oli IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel vastavalt 5,0% ja 3,0% võrreldes vastavalt 3,5% ja 3,5%-ga platseeboga ravitud patsientidel.

Lapsed

IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni ohutusandmeid hinnati uuringutes 102, 103, 104, 106 ja 111 228 patsiendil vanuses 2 aastast kuni alla 18 aasta. Ohutusprofiil lastel ja täiskasvanud patsientidel on üldjuhul sarnane.

Uuringus 445-106 oli patsientidel vanuses 6 kuni alla 12 aasta maksimaalse transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse > 8, > 5 ja > 3 x normi ülempiirist esinemissagedus vastavalt 0,0%, 1,5% ja 10,6%. Mitte ühelgi IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsiendil ei kaasnunud transaminaaside aktiivsuse suurenemisega > 3 x normi ülempiirist üldbilirubiini sisalduse suurenemist > 2 x normi ülempiirist ja ükski neist ei katkestanud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi (vt lõik 4.4).

Uuringus 445-111 oli patsientidel vanuses 2 kuni alla 6 aasta maksimaalse transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse > 8, > 5 ja > 3 x normi ülempiirist esinemissagedus vastavalt 1,3%, 2,7% ja 8,0%. Mitte ühelgi IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsiendil ei kaasnunud transaminaaside aktiivsuse suurenemisega > 3 x normi ülempiirist üldbilirubiini sisalduse suurenemist > 2 x normi ülempiirist ja ükski neist ei katkestanud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi (vt lõik 4.4).

Lööve

Uuringus 445-111, milles osalesid 2-aastased kuni nooremad kui 6-aastased lapsed, tekkis 15 (20,0%) uuringus osalejalt vähemalt 1 lööbenäht, 4 (9,8%) neist olid naissoost ja 11 (32,4%) meessoost.

Silmaläätse hägusus

Ühel patsiendil tekkis kõrvaltoimena silmaläätse hägusus.

Muud erirühmad

Välja arvatud soolised erinevused lööbe tekkimises, oli IVA/TEZ/ELX-i ohutusprofiil kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga patsientide kõigil alarühmadel üldjuhul sarnane, sealhulgas vanuse järgi, ravieelse forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu protsendi järgi eeldatavast (ppFEV₁) ja geograafiliste piirkondade järgi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

IVA/TEZ/ELX-i üleannustamise puhuks ei ole spetsiaalset antidooti saadaval. Üleannustamise raviks on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained; ATC-kood: R07AX32

Toimemehhanism

ELX ja TEZ on *CFTR*-geeni parandajad, mis seonduvad *CFTR*-valgu eri piirkondadega ja hõlbustavad lisaks *F508del-CFTR*-i töötlemist rakkudes ja rakuliiklust, mis suurendab rakupinnale jõudva *CFTR*-valgu hulka võrreldes kummagi molekuliga eraldi. IVA võimendab *CFTR*-valgu kanali avamise tõenäosust (ehk värvafunktsiooni) raku pinnal.

ELX-i, TEZ-i ja IVA kombinatsiooni toimel suureneb *F508del-CFTR*-i hulk ja funktsioon raku pinnal, mis suurendab *CFTR*-i aktiivsust mõõdetuna *CFTR*-i poolt vahendatava kloriidide transpordiga. Teises alleelis olevate *CFTR*-i mitte-*F508del* variantide puhul ei ole selge, kas ja mil määral ELX-i, TEZ-i ja IVA kombinatsioon suurendab ka nende muteerunud *CFTR*-i variantide hulka rakupinnal ja võimendab selle kanali avamise (ehk värvafunktsiooni) tõenäosust.

Farmakodünaamilised toimed

Toimed higi kloriididesisaldusele

Uuringus 445-102 (patsiendid, kellel on ühes alleelis *F508del*-mutatsioon ja teises alleelis mutatsioon, mis prognoosib kas *CFTR*-valgu mitteprodutseerimist või *CFTR*-valgu, mis ei transpordi kloriide ja ei reageeri *in vitro* teistele *CFTR*-i modulaatoritele [IVA ja TEZ/IVA]) täheldati higi kloriididesisalduse vähenemist ravielselt tasemelt 4. nädalaks ja see püsis 24-nädalase raviperioodi jooksul.

IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga ja platseebo kasutamisel oli higi kloriididesisalduse keskmiste absoluutsete muutuste vahe raviviisidel ravielsega võrreldes 24. nädalaks -41,8 mmol/l (95% usaldusvahemik: -44,4; -39,3; nominaalne $P < 0,0001$).

Uuringus 445-103 (*F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed patsiendid) oli IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga võrreldes TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooni kasutamisega higi kloriididesisalduse keskmiste absoluutsete muutuste vahe raviviisidel ravielsega võrreldes 4. nädalaks -45,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -50,1; -40,1; nominaalne $P < 0,0001$).

Uuringus 445-104 (*F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja teises alleelis värvadefektiga või *CFTR*-i jääkaktiivsusega patsiendid) oli higi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravielselt 8. nädalani IVA/TEZ/ELX ja IVA kombinatsioonravi rühmas -22,3 mmol/l (95% usaldusvahemik: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). IVA/TEZ/ELX ja IVA kombinatsioonravi erinevus kontrollrühmaga võrreldes (IVA rühm või TEZ/IVA ja IVA kombinatsioonravi rühm) oli -23,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

Uuringus 445-106 (patsiendid vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga) oli higi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravielsega ($n = 62$) võrreldes 24. nädalaks ($n = 60$) -60,9 mmol/l (95% usaldusvahemik: -63,7; -58,2)*. Higi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravielsega võrreldes 12. nädalaks ($n = 59$) oli -58,6 mmol/l (95% usaldusvahemik: -61,1; -56,1).

* Kõikide analüüsides osalenute kohta ei olnud järelkontrolli visiitidel andmeid saadaval, eelkõige alates 16. nädalast. Andmete kogumise võimalusi 24. nädalal takistas COVID-19 pandeemia. 12. nädala andmeid mõjutas pandeemia vähem.

Uuringus 445-116 (patsiendid vanuses 6 aastat kuni nooremad kui 12 aastat, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga) vähenes higi kloriididesisaldus 24. nädalaks IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi tulemusel võrreldes platseeboga. IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni rühma ning platseebo ravierinevuse

vähimruutude keskmine higi kloriidisisalduse absoluutses muutuses 24. nädalaks võrreldes ravieelsega oli -51,2 mmol/l (95% usaldusvahemik: -55,3; -47,1; nominaalne $p < 0,0001$).

Kardiovaskulaarsed toimed

Mõju QT-intervallile

Annustel, mis on kuni 2 korda suuremad ELX-i maksimaalsest soovitatavast annusest ja 3 korda suuremad TEZ-i ja IVA maksimaalsest soovitatavast annusest, ei pikenenud tervetel uuringus osalejatel QT/QTc-intervall kliiniliselt olulisel määral.

Südame löögisagedus

Uuringus 445-102 täheldati IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel patsientidel südame löögisageduse aeglustumist keskmiselt 3,7 kuni 5,8 löögi võrra minutis (*beats per minute*, bpm) ravieelsega võrreldes (76 bpm).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni efektiivsust tsüstilise fibroosiga patsientidel tõestati kuues III faasi uuringus. Neisse uuringutesse kaasatud patsiendid olid *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja neil oli teises alleelis minimaalse funktsiooniga (MF), värvadefektiga või CFTR-i jääkaktiivsusega mutatsioon Kõiki *F508del*-i suhtes heterosügootseid ei ole IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga kliiniliselt hinnatud.

Uuring 445-102 oli 24-nädalane, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring patsientidel, kellel oli ühes alleelis *F508del*-mutatsioon ja teises alleelis MF-mutatsioon. Uuringusse kaasamise tingimustele vastanud tsüstilise fibroosiga patsientidel pidid olema kas I klassi mutatsioonid, mille põhjal võis prognoosida CFTR-valgu mitteprodutseerimist (sealhulgas nonsenssmutatsioonid, kanoonilise splaiss-saidi mutatsioonid ja raaminihke insertioon/deletsioonmutatsioonid, nii väikesed (≤ 3 nukleotiidi) kui ka mitteväikesed (> 3 nukleotiidi), või missenssmutatsioonid, mille mõjul CFTR-valk ei transporditud kloriide ega allu IVA ja TEZ-i/IVA toimele *in vitro*. Kõige sagedamad uuringus hinnatud minimaalselt toimivad alleelid olid *G542X*, *W1282X*, *R553X* ja *R1162X*; *621+1G* \rightarrow *T*, *1717-1G* \rightarrow *A* ja *1898+1G* \rightarrow *A*; *3659delC* ja *394delTT*; *CFTRdele2,3* ja *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* ja *R560T*. Randomiseeriti kokku 403 patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad (keskmine vanus 26,2 aastat) ja kellele manustati kas platseebot või IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga. Patsientidel oli skriinimisel eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides (*percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV₁) 40...90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli 61,4% (vahemikus: 32,3% kuni 97,1%).

Uuring 445-103 oli 4-nädalane, randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring patsientidel, kes olid *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed. 4-nädalase avatud sissejuhatava perioodi jooksul kasutati TEZ-i/IVA ja IVA kombinatsiooni kokku 107 patsiendil, kes olid 12-aastased ja vanemad (keskmine vanus 28,4 aastat) ja kes randomiseeriti seejärel rühmadesse, kellele manustati 4-nädalase topeltpimedaga raviperioodi jooksul kas IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga või TEZ-i/IVA-t kombinatsioonis IVA-ga. Patsientide ppFEV₁ oli skriinimisel 40...90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli pärast sissejuhatavat perioodi 60,9% (vahemikus: 35,0%, 89,0%).

Uuring 445-104 oli 8-nädalane randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring patsientidel, kes olid heterosügootsed *F508del*-mutatsiooni suhtes ja teises alleelis oleva mutatsiooni suhtes, millel oli värvafunktsiooni defekt (Gating) või CFTR-i jääkaktiivsus (RF). Kokku 258 patsiendile, kes olid 12-aastased ja vanemad (keskmine vanus 37,7 aastat) manustati 4-nädalasel avatud sissejuhataval perioodil kas IVA-t (F/Gating) või TEZ/IVA-t kombinatsioonis IVA-ga (F/RF) ning nad said annuseid raviperioodil, ning F/R117H-genotüübiga patsientidele manustati sissejuhataval perioodil IVA-t. Seejärel patsiendid randomiseeriti ja neile manustati kas IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga või neil jätkus sissejuhataval perioodil saadud ravi CFTR-i modulaatoriga. Patsientidel oli skriinimisel ppFEV₁ 40...90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli pärast sissejuhatavat perioodi 67,6% (vahemik: 29,7%, 113,5%).

Uuring 445-106 oli 24-nädalane avatud uuring patsientidel, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga. Kokku said kehakaalu põhjal annuseid 66 patsienti vanuses 6 kuni alla 12 aasta (keskmine ravieelne vanus 9,3 aastat). Patsientidele ravieelse kehakaaluga < 30 kg manustati hommikuti kaks IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletti ja õhtuti üks IVA 75 mg tablett. Patsientidele ravieelse kehakaaluga ≥ 30 kg manustati hommikuti kaks IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletti ja õhtuti üks IVA 150 mg tablett. Patsientidel oli skriinimisel ppFEV₁ ≥ 40% ja kehakaal ≥ 15 kg. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli 88,8% (vahemik: 39,0%, 127,1%).

Uuring 445-116 oli 24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring 6 aastat kuni nooremad kui 12 aastat (keskmine vanus uuringu alguses 9,2 aastat) vanuste patsientidega, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga. Kokku 121 patsienti randomiseeriti saama kas platseebot või IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga. Patsientidele, kes said IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga ja kaalusid uuringu alguses < 30 kg, manustati kaks IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletti hommikul ja üks IVA 75 mg tablett õhtul. Patsientidele, kes uuringu alguses kaalusid ≥ 30 kg, manustati kaks IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletti hommikul ja üks IVA 150 mg tablett õhtul. Sõelumisel oli patsientide ppFEV₁ ≥ 70% [keskmine ppFEV₁ uuringu alguses oli 89,3% (vahemik: 44,6%, 121,8%)], LCI_{2.5} tulemus ≥ 7,5 [keskmine LCI_{2.5} uuringu alguses oli 10,01 (vahemik: 6,91; 18,36)] ja kehakaal ≥ 15 kg.

Neis uuringutes jätkasid patsiendid oma tsüstilise fibroosi ravi (nt bronhodilataatorid, inhaleeritavad antibiootikumid, alfadornaas ja hüpertooniline soolalahus), kuid lõpetasid võimaliku varasema ravi CFTR-i modulaatoriga, välja arvatud uuringuravimid. Patsientidel oli kinnitatud tsüstilise fibroosi diagnoos.

Uuringutest 445-102, 445-103, 445-104 ja 445-106 jäeti välja patsiendid, kellel oli kopsuinfektsioon organismidega, mida on seostatud kopsude seisundi kiirema halvenemisega, sealhulgas *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* või *Mycobacterium abscessus*, või kellel oli skriinimisel maksafunktsiooni kõrvalekaldega analüüs (ALAT, ASAT, ALP või GGT ≥ 3 x normi ülempiirist või üldbilirubiin ≥ 2 x normi ülempiirist). Uuringute 445-102 ja 445-103 patsiendid vastasid 192-nädalasse avatud jätku-uuringusse (uuring 445-105) ülemineku tingimustele.

Uuringutes 445-104, 445-106 ja 445-116 osalenud patsientidel oli lubatud jätkata eraldi avatud jätku-uuringutes.

Uuring 445-102

Uuringus 445-102 oli esmaseks tulemusnäitajaks ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes. IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga saavutati platseeboga võrreldes ppFEV₁ statistiliselt oluline paranemine 14,3 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 12,7, 15,8; $P < 0,0001$) (vt tabel 5). ppFEV₁ keskmist paranemist täheldati esimesel hindamisel 15. päeval ja see püsis kogu 24-nädalase raviperioodi jooksul. ppFEV₁ paranemist täheldati olenemata vanusest, ravieelsest ppFEV₁-st, soost ja geograafilisest piirkonnast.

Kokku 18 patsiendil, keda raviti IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga, oli ravieelne ppFEV₁ < 40 protsendipunkti. Ohutus ja efektiivsus sellel alarühmal olid kooskõlas üldises populatsioonis täheldatutega. IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga saanud patsientide võrdlemisel platseebot saanud patsientidega oli raviviiside keskmine erinevus ppFEV₁ absoluutne muutus 24. Nädalaks, mis sellel alarühmal oli 18,4 protsendipunkti (95% CI: 11,5, 25,3).

Esmaste ja põhiliste teiseste tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5.

| Tabel 5. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-102) | | | |
|--|--|------------------------------|---|
| Analüüs | Statistiline näitaja | Platseebo N = 203 | IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 200 |
| Esmane | | | |
| Ravieelne ppFEV ₁ | Keskmine (standardhälve) | 61,3 (15,5) | 61,6 (15,0) |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 24. nädalaks (protsendipunktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -0,4 (0,5) | 14,3 (12,7, 15,8) P < 0,0001 13,9 (0,6) |
| Põhilised teised | | | |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 4. nädalaks (protsendipunktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -0,2 (0,6) | 13,7 (12,0, 15,3) P < 0,0001 13,5 (0,6) |
| Kopsunähtude ägenemiste arv ravieelsega võrreldes 24. nädalaks [‡] | Nähtude arv (nähtude esinemissagedus aastas [†]) Esinemissageduste suhe (95% usaldusvahemik) P-väärtus | 113 (0,98) E/k E/k | 41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) P < 0,0001 |
| Ravieelne higi kloriidisisaldus (mmol/l) | Keskmine (standardhälve) | 102,9 (9,8) | 102,3 (11,9) |
| Higi kloriidisisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (mmol/l) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -0,4 (0,9) | -41,8 (-44,4, -39,3) P < 0,0001 -42,2 (0,9) |
| Higi kloriidisisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 4. nädalaks (mmol/l) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k 0,1 (1,0) | -41,2 (-44,0, -38,5) P < 0,0001 -41,2 (1,0) |
| Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides) | Keskmine (standardhälve) | 70,0 (17,8) | 68,3 (16,9) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -2,7 (1,0) | 20,2 (17,5, 23,0) P < 0,0001 17,5 (1,0) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 4. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -1,9 (1,1) | 20,1 (16,9, 23,2) P < 0,0001 18,1 (1,1) |
| Ravieelne KMI (kg/m ²) | Keskmine (standardhälve) | 21,31 (3,14) | 21,49 (3,07) |

| Tabel 5. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-102) | | | |
|--|---|------------------------------|---|
| Analüüs | Statistiline näitaja | Platseebo N = 203 | IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 200 |
| KMI absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (kg/m ²) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k 0,09 (0,07) | 1,04 (0,85, 1,23) P < 0,0001 1,13 (0,07) |
| ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; KMI: kehamaasiindeks; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik), E/k – ei ole kohaldatav. * Kopsnähtude ägenemist määratleti antibiootikumravi (i.v. inhaleeritav või suukaudne) muutusena 4 või enama 12 eelnevalt määratletud sinopulmonaarse nähu/sümptomi tõttu. † Nähtude hinnanguline esinemissagedus aastas, arvatud 48-nädalase aasta kohta | | | |

Uuring 445-103

Uuringus 445-103 oli esmaseks tulemusnäitajaks ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes topeltperioodi 4. nädalaks. Ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga parandas võrreldes TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooniga ppFEV₁ statistiliselt oluliselt, 10,0 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 7,4, 12,6, P < 0,0001) (vt tabel 6). ppFEV₁ paranemist täheldati olenemata vanusest, soost, ravieelsest ppFEV₁-st ja geograafilisest piirkonnast.

Kokkuvõtte esmastest ja põhilistest teisestest ravitulemustest uuringu üldises populatsioonis on esitatud tabelis 6.

Järelanalüüsis patsientide kohta, kes olid (N = 66) ja ei olnud (N = 41) hiljuti kasutanud CFTR modulaatorit, täheldati ppFEV₁ paranemist vastavalt 7,8 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 4,8; 10,8) ja 13,2 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 8,5; 17,9).

| Tabel 6. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-103) | | | |
|--|---|--|--|
| Analüüs* | Statistiline näitaja | TEZ/IVA kombinatsioon IVA-ga N = 52 | IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 55 |
| Esmane | | | |
| Ravieelne ppFEV ₁ | Keskmine (standardhälve) | 60,2 (14,4) | 61,6 (15,4) |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 4. nädalaks (protsendipunktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k 0,4 (0,9) | 10,0 (7,4, 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9) |
| Põhilised teised | | | |
| Ravieelne higi kloriididesisaldus (mmol/l) | Keskmine (standardhälve) | 90,0 (12,3) | 91,4 (11,0) |
| Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 4. nädalaks (mmol/l) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k 1,7 (1,8) | -45,1 (-50,1, -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7) |

| Tabel 6. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-103) | | | |
|---|---|--|--|
| Analüüs* | Statistiline näitaja | TEZ/IVA kombinatsioon IVA-ga N = 52 | IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 55 |
| Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides) | Keskmine (standardhälve) | 72,6 (17,9) | 70,6 (16,2) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 4. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) <i>P</i> -väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -1,4 (2,0) | 17,4 (11,8, 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0) |
| ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; E/k – ei ole kohaldatav; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik). * Esmase ja teiseste tulemusnäitajate ravieelset aega määratleti TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooniga läbiviidud 4-nädalase sissejuhatava perioodi lõpuna. | | | |

Uuring 445-104

Uuringus 445-104 oli esmane tulemusnäitaja ppFEV₁ rühmasisene keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 8. nädalaks IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi rühmas. Ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga andis ppFEV₁ statistiliselt olulise paranemise ravieelsega võrreldes 3,7 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) (vt tabel 7). ppFEV₁ üldist paranemist täheldati olenemata vanusest, soost, ravieelsest ppFEV₁-st, geograafilisest piirkonnast ja genotüübi rühmast (F/Gating või F/RF).

Esmaste ja teiseste ravitulemuste kokkuvõtet üldises uuringu populatsioonis vt tabelist 7.

F/Gating-genotüübiga patsientide alarühma analüüsis oli ravi erinevus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga (N = 50) võrreldes IVA kasutamisega (N = 45) ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas 5,8 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 3,5; 8,0). F/RF-genotüübiga patsientide alarühma analüüsis oli ravi erinevus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga (N = 82) võrreldes TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooni kasutamisega (N = 81) ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas 2,0 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 0,5; 3,4). F/Gating-genotüübi ja F/RF-genotüübi alarühmade tulemused hiigi koriididesisalduse ja CFQ-R respiratoorse domeeni skoori osas olid kooskõlas üldiste tulemustega.

| Tabel 7. Esmased ja teisesed efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-104) | | | |
|---|--|---|---|
| Analüüs* | Statistiline näitaja | Kontrollrühm[†] N = 126 | IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 132 |
| Esmased | | | |
| Ravieelne ppFEV ₁ | Keskmine (standardhälve) | 68,1 (16,4) | 67,1 (15,7) |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 8. nädalaks (protsendipunktides) | Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) P-väärtus | 0,2 (-0,7; 1,1) E/k | 3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001 |
| Põhilised ja muud teisesed | | | |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 8. nädalaks võrreldes kontrollrühmaga (protsendipunktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus | E/k E/k | 3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001 |
| Ravieelne higi kloriididesisaldus (mmol/l) | Keskmine (standardhälve) | 56,4 (25,5) | 59,5 (27,0) |
| Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 8. nädalaks (mmol/l) | Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) P-väärtus | 0,7 (-1,4; 2,8) E/k | -22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001 |
| Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 8. nädalaks kontrollrühmaga võrreldes (mmol/l) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus | E/k E/k | -23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001 |
| Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides) | Keskmine (standardhälve) | 77,3 (15,8) | 76,5 (16,6) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 8. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides) | Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) | 1,6 (-0,8; 4,1) | 10,3 (8,0; 12,7) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 8. nädalaks ravieelsega võrreldes kontrollrühmaga võrreldes (punktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) | E/k | 8,7 (5,3; 12,1) |
| ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; E/k: ei ole kohaldatav; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik). | | | |
| * Esmase ja teiseste tulemusnäitajate ravieelset aega määratleti IVA või TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooniga läbiviidud 4-nädalase sissejuhatava perioodi lõpuna. | | | |
| [†] IVA rühm või TEZ/IVA ja IVA kombinatsioonravi rühm. | | | |

Uuring 445-105

Uuring 445-105 oli avatud, 192-nädalane jätku-uuring pikaajalise IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga ravimise ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks. Uuringutest 445-102 (N = 399) ja 445-103 (N = 107) üle tulnud patsientidele manustati IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga.

Uuringus 445-105 paranesid algsete uuringute kontrollrühmade patsientidel efektiivsuse tulemusnäitajad kooskõlas neil uuringus osalejatel täheldatud näitajatega, kes said algsetes uuringutes ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga. Kontrollrühmade patsientidel ja algsetes uuringutes ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga saanud patsientidel täheldati püsivat paranemist. Tabelis 8 on kokkuvõtlikult esitatud teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad.

Tabel 8: Uuringu 445-105 teisene efektiivsuse analüüs, täielik analüüsikogum (F/MF ja F/F uuringus osalejad)

| Statistiline näitaja | Statistiline näitaja | Uuringu 445-105 192. nädal | | | |
|--|---|---------------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| | | Platseebo uuringus 445-102 N = 203 | IVA/TEZ/ELX uuringus 445-102 N = 196 | TEZ/IVA uuringus 445-103 N = 52 | IVA /TEZ/ELX uuringus 445-103 N = 55 |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt* (protsendipunktid) | n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik | 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) |
| Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes* (mmol/l) | n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik | 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) |
| Kopsunähtude ägenemiste arv kumulatiivsel kolmese kombinatsiooni efektiivsuse perioodil† | Nähtude arv Hinnanguline nähtude esinemissagedus aastas (95% usaldusvahemik) | 385 0,21 (0,17; 0,25) | | 71 0,18 (0,12; 0,25) | |
| KMI absoluutne muutus ravieelsega võrreldes* (kg/m ²) | n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik | 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) |
| Kehakaalu absoluutne muutus ravieelsega võrreldes* (kg) | n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik | 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) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus ravieelsega võrreldes* (punktides) | n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik | 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: eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; KMI: kehmassiindeks; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik)

* Ravieelne = algse uuringu ravieelne

† IVA/TEZ/ELX rühma randomiseeritud patsientidel hõlmab kumulatiivne kolmese kombinatsiooni efektiivsuse periood algsete uuringute andmeid 192. ravinädalani uuringus 445-105 (N = 255, sealhulgas 4 patsienti, kes uuringusse 445-105 üle ei tulnud). Platseebo- või TEZ/IVA rühma randomiseeritud patsientidel hõlmab kumulatiivne kolmese kombinatsiooni efektiivsuse periood ainult uuringu 445-105 andmeid 192 ravinädala kohta (N = 255).

Lapsed

Lapsed vanuses 6 kuni <12 aastat

Uuring 445-106

Uuringus 445-106 hinnati patsientidel vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta ohutuse ja taluvuse esmast tulemusnäitajat 24. nädalani. Teiseste tulemusnäitajana hinnati farmakoknieetikat ja efektiivsust.

Teiseste efektiivsusega seotud ravitulemuste kokkuvõtet vt tabelist 9.

| Tabel 9. Teisesed efektiivsusega seotud analüüsid, täielik analüüsikogum (N = 66) (uuring 445-106) | | | |
|---|---|---|--|
| Analüüs | Ravieelne keskmine (standardhälve) | Absoluutne muutus 12. nädalaks Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) | Absoluutne muutus 24. nädalaks Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik)* |
| ppFEV ₁ (protsendipunktides) | n = 62 88,8 (17,7) | n = 59 9,6 (7,3; 11,9) | n = 59 10,2 (7,9; 12,6) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides) | n = 65 80,3 (15,2) | n = 65 5,6 (2,9; 8,2) | n = 65 7,0 (4,7; 9,2) |
| KMI ja vanuse z-skoor | n = 66 -0,16 (0,74) | n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†] | n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡] |
| Kehakaalu ja vanuse z-skoor | n = 66 -0,22 (0,76) | n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†] | n = 33 -0,25 (-0,16; 0,33) [‡] |
| Pikkuse ja vanuse z-skoor | n = 66 -0,11 (0,98) | n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†] | n = 33 -0,05 (-0,12; -0,01) [‡] |
| Kopsunähtude ägenemiste arv ^{††} | E/k | E/k | 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) |

ppFEV₁: eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; CFQ-R: muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik; KMI: kehamassiindeks; E/k: ei ole kohaldatav; LCI: kopsude tühjenemise indeks.

* Kõikide analüüsides osalenute kohta ei olnud järelkontrolli visiitidel andmeid saadaval, eelkõige alates 16. nädalast. Andmete kogumise võimalusi 24. nädalal takistas COVID-19 pandeemia. 12. nädala andmeid mõjutas pandeemia vähem.

[†] 12. nädala hindamisel.

[‡] 24. nädala hindamisel.

^{††} Kopsunähtude ägenemist määratleti antibiootikumravi (i.v., inhaleeritav või suukaudne) muutusena 4 või enama eelnevalt määratletud 12 sinopulmonaalse nähu/sümptomi tõttu.

[§] Nähtude arv aastas ja hinnanguline nähu esinemissagedus, arvestades aasta pikkuseks 48 nädalat.

Uuring 445-107

Uuring 445-107 on 192-nädalane kaheosaline (A- ja B-osa) avatud jätku-uuring pikaajalise IVA/TEZ/ELX-iga saadud ravi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks uuringu 445-106 lõpetanud patsientidel. Efektiivsuse tulemusnäitajaid loeti teisesteks tulemusnäitajateks. A-osa analüüs tehti 96. nädalal 64 lapse kohta, kes olid 6-aastased ja vanemad. Pärast veel 96 ravinädalat näidati ppFEV₁, SwCl, CFQ-R RD skoori ja LCI_{2.5} püsivat paranemist kooskõlas uuringus 445-106 täheldatud tulemustega.

Uuring 445-116

Uuringus 445-116 saavutati patsientidel vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonraviga 24. nädalaks esmase tulemusnäitaja (LCI_{2.5}) statistiliselt oluline paranemine. IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni rühma ning platseebo ravierinevuse vähimruutude keskmine

LCI_{2.5} absoluutses muutuses 24. nädalaks võrreldes ravieelsega oli -2,26 (95% usaldusvahemik: -2,71; -1,81; p < 0,0001).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsüstilise fibroosi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

ELX-i, TEZ-i ja IVA farmakokineetika on tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel sarnane. Üks kord ööpäevas ELX-i ja TEZ-i annustamise ja kaks korda ööpäevas IVA annustamise alustamise järgselt saavutatakse ELX-i, TEZ-i ja IVA stabiilsed plasmakontsentratsioonid ELX-i puhul ligikaudu 7 päeva, TEZ-i puhul 8 päeva ja IVA puhul 3 kuni 5 päeva jooksul. Tasakaalukontsentratsiooni olekus on pärast IVA/TEZ/ELX-i annustamist akumulereerumise määr ELX-i puhul ligikaudu 3,6, TEZ-i puhul ligikaudu 2,8 ja IVA puhul ligikaudu 4,7. ELX-i, TEZ-i ja IVA põhilised farmakokineetilised parameetrid tasakaalukontsentratsiooni juures tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel on esitatud tabelis 10.

| Tabel 10. ELX-i, TEZ-i ja IVA keskmised (standardhälve) farmakokineetilised parameetrid tasakaalukontsentratsiooni juures tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel | | | |
|---|------------------|--------------------------------|---|
| Annus | Toimeaine | C_{max} (µg/ml) | AUC_{0-24h, ss} või AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)* |
| IVA 150 mg iga 12 tunni järel / TEZ 100 mg ja ELX 200 mg üks kord ööpäevas | 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) |
| C _{max} : maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; AUC _{ss} : kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala tasakaalukontsentratsiooni olekus. * ELX-i ja TEZ-i puhul AUC _{0-24h} ja IVA AUC _{0-12h} | | | |

Imendumine

ELX-i absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel täis kõhuga on ligikaudu 80%. ELX-i mediaanne (vahemik) imendumisaeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) oli ligikaudu 6 tundi (4 kuni 12 tundi) ja TEZ-i ja IVA mediaanne (vahemik) t_{max} oli vastavalt ligikaudu 3 tundi (2 kuni 4 tundi) ja 4 tundi (3 kuni 6 tundi). Mõõdukalt rasva sisaldava toiduga manustamisel võrreldes tühja kõhuga manustamisega ELX-i kontsentratsioon (AUC) suurenes ligikaudu 1,9- kuni 2,5-kordselt. IVA kontsentratsioon suurenes manustamisel koos rasva sisaldava toiduga ligikaudu 2,5- kuni 4-kordselt võrreldes tühja kõhuga manustamisega, kuid TEZ-i kontsentratsiooni toit ei mõjutanud (vt lõik 4.2).

Kuna pärast IVA/TEZ/ELX-i graanulite manustamist olid ELX-i kontsentratsioonid ligikaudu 20% väiksemad võrreldes IVA/TEZ/ELX-i tabletiga, ei loeta neid ravimvorme vastastikku vahetatavateks.

Jaotumine

ELX seondub > 99% plasmavalkudega ja TEZ seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, mõlemad eelkõige albumiiniga. IVA seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga, aga ka alfa-1-happe glükoproteiiniga ja inimese gammaglobuliiniga. Pärast IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi suukaudset manustamist oli ELX-i, TEZ-i ja IVA ilmne jaotusmaht (± standardhälve) vastavalt 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) ja 293 l (89,8). ELX, TEZ ega IVA ei jagune eelistatavalt inimese vere punalibledesse.

Biotransformatsioon

ELX metaboliseerub inimkehas ulatuslikult, põhiliselt CYP3A4/5 toimel. Pärast ühekordse annuse 200 mg ¹⁴C-ELX-i suukaudset manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele oli ainus põhiline metaboliit vereringes M23-ELX. M23-ELX sarnaneb tõhususelt ELX-ile ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks.

TEZ metaboliseerub inimkehas ulatuslikult, põhiliselt CYP3A4/5 toimel. Pärast ühekordse annuse 100 mg ¹⁴C-TEZ-i suukaudset manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele olid TEZ-i kolm põhilist metaboliiti inimese vereringes M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ. M1-TEZ sarnaneb tõhususelt TEZ-ile ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M2-TEZ on farmakoloogiliselt palju vähem aktiivne kui TEZ või M1-TEZ, ning M5-TEZ-i farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta. Veel üks vähemtähtis vereringes sisalduv metaboliit M3 TEZ moodustub TEZ-i otsese glükuronidatsiooni teel.

IVA metaboliseerub samuti inimkehas ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerivad IVA-t eelkõige CYP3A4/5. IVA kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1-IVA ja M6-IVA. M1-IVA tugevus moodustab ligikaudu kuuendiku IVA tugevusest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6-IVA-t farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

CYP3A4*22 heterosügootse genotüübi mõju TEZ-i, IVA ja ELX-i kontsentratsioonile vastab nõrga CYP3A4 inhibiitori samaaegse manustamise mõjule, mis ei ole kliiniliselt oluline. TEZ-i, IVA ja ELX-i annuse kohandamist vajalikuks ei peeta. Toime CYP3A4*22 homosügootse genotüübiga patsientidele on eeldatavalt tugevam. Nende patsientide kohta siiski andmed puuduvad.

Eritumine

Pärast korduvat annustamist täis kõhuga olid ELX-i, TEZ-i ja IVA ilmsed kliirensi väärtused (\pm standardhälve) tasakaalukontsentratsiooni olekus vastavalt 1,18 (0,29), 0,79 (0,10) l/h ja 10,2 (3,13) l/h. Pärast IVA/TEZ-i/ELX-i fikseeritud annuses kombineeritud tablettide annustamist tasakaalukontsentratsiooni olekus tsüstilise fibroosiga patsientidele olid ELX-i, TEZ-i ja IVA keskmised (standardhälve) lõplikud poolväärtusajad vastavalt ligikaudu 24,7 (4,87) tundi, 60,3 (15,7) tundi ja 13,1 (2,98) tundi. TEZ-i efektiivne keskmine (standardhälve) poolväärtusaeg pärast IVA/TEZ/ELX-i fikseeritud annuses kombineeritud tablettide manustamist on 11,9 (3,79) tundi.

Pärast ainult ¹⁴C-ELX-i suukaudset manustamist eritus enamuse ELX-ist (87,3%) väljaheitega, põhiliselt metaboliitidena.

Pärast ainult ¹⁴C-TEZ-i suukaudset manustamist eritus enamusest (72%) väljaheitega (muutumatu kujul või M2-TEZ-ina) ja ligikaudu 14% eritus uriiniga (enamasti M2-TEZ-ina), seega eritus kuni 26 päeva jooksul pärast annust kokku keskmiselt 86%.

Pärast ¹⁴C-IVA ainsa ravimina suukaudset manustamist eritus enamuse IVA-st (87,8%) pärast metaboolset konversiooni väljaheitega.

ELX-i, TEZ-i ja IVA-t eritus vähesel määral muutumatu kujul uriiniga.

Maksafunktsiooni kahjustus

ELX-i kasutamist ainsa ravimina või kombinatsioonis TEZ-i ja IVA-ga ei ole raske maksakahjustusega (Childi-Pugh aste C, skoor 10...15) uuringus osalejatel uuritud. Pärast ELX-i, TEZ-i ja IVA korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul oli mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (Childi-Pugh aste B, skoor 7...9) ELX-i AUC ligikaudu 25% suurem ja C_{max} 12% suurem, M23-ELX-i AUC ligikaudu 73% suurem ja C_{max} 70% suurem, TEZ-i AUC 20% suurem, kuid C_{max} sarnane, M1-TEZ-i AUC ligikaudu 22% väiksem ja C_{max} 20% väiksem, ning IVA AUC 1,5 korda suurem ja C_{max} 10% suurem võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustuse mõju üldisele kontsentratsioonile (ELX-i ja selle metaboliidi M23-ELX väärtuste kogusumma põhjal) väljendus AUC 36% suurenemisena ja

C_{\max} -i 24% suurenemisena võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Tesakaftoor ja ivakaftoor

Pärast TEZ-i ja IVA korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul oli mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel TEZ-i AUC ligikaudu 36% suurem ja C_{\max} 10% suurem ning IVA AUC 1,5 korda suurem, kuid C_{\max} sarnane võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega.

Ivakaftoor

Ainult IVA kasutamisega uuringus oli mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel IVA C_{\max} sarnane, kuid IVA $AUC_{0-\infty}$ ligikaudu 2,0 korda suurem võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega.

Neerufunktsiooni kahjustus

ELX-i kasutamist ainsa ravimina või kombinatsioonis TEZ-i ja IVA-ga raske neerukahjustusega [hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) vähem kui 30 ml/min] ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud.

Inimeste farmakokineetilistes uuringutes ELX-i, TEZ-i ja IVA kasutamisel eritusid ELX, TEZ ja IVA minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus vastavalt ainult 0,23%, 13,7% [0,79% muutumatul kujul ravimina] ja 6,6% kogu radioaktiivsusest).

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli ELX-i kontsentratsioon kerge neerukahjustusega (N = 75; eGFR 60 kuni vähem kui 90 ml/min) korral sarnane kontsentratsiooniga normaalse neerufunktsiooniga (N = 341; eGFR 90 ml/min või rohkem) patsientidel.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs 817 patsiendi kohta, kellele manustati II või III faasi kliinilistes uuringutes TEZ-i ainsa ravimina või kombinatsioonis IVA-ga, näitas, et kerge neerukahjustus (N = 172, eGFR 60 kuni vähem kui 90 ml/min) ja mõõdukas neerukahjustus (N = 8, eGFR 30 kuni vähem kui 60 ml/min) TEZ-i kliirensit oluliselt ei mõjutanud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Sugu

ELX-i (244 meest võrreldes 174 naisega), TEZ-i ja IVA farmakokineetilised parameetrid meestel ja naistel on sarnased.

Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal europiidsest rassist (n = 373) ja mitteeuropiidsest rassist (n = 45) isikutega ei olnud rassist ELX-i kontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju. Mitteeuropiidsest rassist olid 30 mustanahalist või afroameeriklast, 1 mitmest rassist pärinev ja 14 muu etnilise päritoluga (mitteasiaadid) isikut.

Väga piiratud farmakokineetilised andmed näitavad TEZ-i kontsentratsioonide võrreldavust europiidsest rassist (N = 652) ja mitteeuropiidsest rassist (N = 8) isikutel. Mitteeuropiidsest rassist olid 5 mustanahalist või afroameeriklast ja 3 Havai või muude Vaikse ookeani saarte põliselanikku.

Rassist ei olnud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju IVA farmakokineetikale europiidsest rassist (N = 379) ja mitteeuropiidsest rassist (N = 29) isikutel. Mitteeuropiidsest rassist olid 27 afroameeriklast ja 2 asiaati.

Eakad

IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes piisaval arvil 65-aastaseid ja vanemaid patsiente ei osalenud, seega ei saanud kindlaks määrata, kas ravivastus neil patsientidel erineb ravivastusest noorematel täiskasvanutel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

III faasi uuringutes populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemusena saadud ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsioonid on esitatud vanuserühmade järgi tabelis 11. ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsioonid 2- kuni vähem kui 18-aastastel patsientidel jäävad 18-aastastel ja vanematel patsientidel esinevate kontsentratsioonide vahemikku.

| Vanuserühm / kehakaal | Annus | ELX-i AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | M23-ELX AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | TEZ-i AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | M1-TEZ AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | IVA AUC_{0-12h,SS} (µg·h/ml) |
|--|--|---|---|---|--|---|
| Patsiendid vanuses 2 kuni < 6 aastat, 10 kg kuni < 14 kg (N = 16) | IVA 60 mg üks kord igal hommikul / TEZ 40 mg üks kord ööpäevas/ ELX 80 mg üks kord ööpäevas ja IVA 59,5 mg üks kord igal õhtul | 128 (24,8) | 56,5 (29,4) | 87,3 (17,3) | 194 (24,8) | 11,9 (3,86) |
| Patsiendid vanuses 2 kuni < 6 aastat, ≥ 14 kg (N = 59) | IVA 75 mg iga 12 tunni järel / TEZ 50 mg üks kord ööpäevas/ ELX 100 mg üks kord ööpäevas | 138 (47,0) | 59,0 (32,7) | 90,2 (27,9) | 197 (43,2) | 13,0 (6,11) |
| Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat kehakaaluga < 30 kg (N = 36) | IVA 75 mg iga 12 tunni järel / TEZ 50 mg üks kord ööpäevas/ ELX 100 mg üks kord ööpäevas | 116 (39,4) | 45,4 (25,2) | 67,0 (22,3) | 153 (36,5) | 9,78 (4,50) |
| Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat kehakaaluga ≥ 30 kg (N = 30) | IVA 150 mg iga 12 tunni järel / TEZ 100 mg üks kord ööpäevas/ ELX 200 mg üks kord ööpäevas | 195 (59,4) | 104 (52) | 103 (23,7) | 220 (37,5) | 17,5 (4,97) |
| Noorukieas patsiendid (12 kuni < 18 aastat) (N = 72) | IVA 150 mg iga 12 h järel / TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / ELX 200 mg üks kord ööpäevas | 147 (36,8) | 58,5 (25,6) | 88,8 (21,8) | 148 (33,3) | 10,6 (3,35) |

| Tabel 11. ELX-i, M23-ELX-i, TEZ-i, MI-TEZ-i ja IVA keskmine (standardhälve) kontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni olekus vanuserühmade ja manustatud annuste järgi | | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|---|
| Vanuserühm / kehakaal | Annus | ELX-i AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | M23-ELX AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | TEZ-i AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | M1-TEZ AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | IVA AUC_{0-12h,SS} (µg·h/ml) |
| Patsiendid vanuses 2 kuni < 6 aastat, 10 kg kuni < 14 kg (N = 16) | IVA 60 mg üks kord igal hommikul / TEZ 40 mg üks kord ööpäevas/ ELX 80 mg üks kord ööpäevas ja IVA 59,5 mg üks kord igal õhtul | 128 (24,8) | 56,5 (29,4) | 87,3 (17,3) | 194 (24,8) | 11,9 (3,86) |
| Patsiendid vanuses 2 kuni < 6 aastat, ≥ 14 kg (N = 59) | IVA 75 mg iga 12 tunni järel / TEZ 50 mg üks kord ööpäevas/ ELX 100 mg üks kord ööpäevas | 138 (47,0) | 59,0 (32,7) | 90,2 (27,9) | 197 (43,2) | 13,0 (6,11) |
| Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat kehakaaluga < 30 kg (N = 36) | IVA 75 mg iga 12 tunni järel / TEZ 50 mg üks kord ööpäevas/ ELX 100 mg üks kord ööpäevas | 116 (39,4) | 45,4 (25,2) | 67,0 (22,3) | 153 (36,5) | 9,78 (4,50) |
| Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat kehakaaluga ≥ 30 kg (N = 30) | IVA 150 mg iga 12 tunni järel / TEZ 100 mg üks kord ööpäevas/ ELX 200 mg üks kord ööpäevas | 195 (59,4) | 104 (52) | 103 (23,7) | 220 (37,5) | 17,5 (4,97) |
| Täiskasvanud patsiendid (≥ 18 aastat) (N = 179) | IVA 150 mg iga 12 h järel / TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / ELX 200 mg üks kord ööpäevas | 168 (49,9) | 64,6 (28,9) | 89,5 (23,7) | 128 (33,7) | 12,1 (4,17) |

AUC_{SS}: kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala tasakaalukontsentratsiooni olekus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eleksakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja potentsiaalse kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus ja tiinus

Fertiilsusega seotud leidude täheldatava kahjuliku toimeta tase oli isastel rottidel 55 mg/kg ööpäevas (2 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusummast) ja emastel rottidel 25 mg/kg ööpäevas (4 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusummast). Rottidel täheldati maksimaalset talutavat annust ületavate annuste korral seemnetorukeste degeneratsiooni ja atroofiat, mis on korrelatsioonis oligo-/aspermiaaga ja munandimanustes rakujääke. Koerte munandites esines pärast ööpäevas 14 mg/kg ELX-i manustamist (15 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast

annusest ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusumma põhjal) minimaalset või kerget seemnetorukeste kahepoolset degeneratsiooni ja atroofiat, mis taastumisperioodil ei kadunud, kuid edasiste järelnähtudeta. Nende leidude olulisus inimesele ei ole teada.

ELX ei olnud teratogeenne rottidele annuses 40 mg/kg ööpäevas ja küülikutele annuses 125 mg/kg ööpäevas (vastavalt ligikaudu 9 ja 4 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusummast [roti puhul] ja ELX-i AUC-st [küüliku puhul]) ning arenguga seotud leiud piirdusid loote väiksema keskmise kehamassiga annuse korral ≥ 25 mg/kg ööpäevas.

Tiinetel rottidel täheldati ELX-i platsenta kaudu edasikandumist.

Tesakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Tiinetel rottidel täheldati TEZ-i platsentaarbarjääri läbimist.

Juveniilse toksilisuse uuringud rottidel, kes puutusid ravimiga kokku 7. kuni 35. sünnijärgsel päeval (PND 7–35), näitasid suremust ja surmalähedast seisundit isegi väikeste annuste korral. Leiud olid annusest sõltuvad ja üldjuhul tõsisemad, kui tesakaftoori annustamine algas sünnijärgselt varem. Rottide kokkupuude ravimiga 21. kuni 49. sünnijärgsel päeval ei näidanud toksilisust suurima annusega, mis oli ligikaudu kaks korda suurem inimesele ettenähtud kontsentratsioonist. Tesakaftoor ja selle metaboliit M1-TEZ on P-glükoproteiini substraadid. P-glükoproteiini madalam aktiivsuse tase nooremate rottide ajus põhjustas ajus tesakaftoori ja M1-TEZ-i kõrgemaid tasemeid. Need leiud ei ole tõenäoliselt asjakohased 2-aastaste ja vanemate laste suhtes, kellel ravim on näidustatud, sest neil on P-glükoproteiini ekspressiooni tasemed samaväärsed täiskasvanutel täheldatud tasemetega.

Ivakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus ja tiinus

Fertiilsusega seotud leidude täheldatava kahjuliku toimeta tase oli isastel rottidel 100 mg/kg ööpäevas (5 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes IVA ja selle metaboliitide AUC-de kogusummast) ja emastel rottidel 100 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes IVA ja selle metaboliitide AUC-de kogusummast).

Pre- ja postnataalses uuringus vähendas IVA elulemust ja laktatsiooni indekseid ja põhjustas järglaste kehamassi vähenemist. Järglaste elujõulisuse ja kasvuga seotud täheldatava kahjuliku toimeta kontsentratsioonitase on ligikaudu 3-kordne IVA ja selle metaboliitide süsteemne kontsentratsioon täiskasvanud inimestel maksimaalse inimesele soovitatava annusega. Tiinetel rottidel ja küülikutel läbis IVA platsentaarbarjääri.

Noorloomade uuringud

Noortel rottidel, kellele manustati sünnijärgselt 7. päevast kuni 35. päevani IVA-t 0,21-kordses maksimaalses inimesele soovitatavas annuses, lähtudes IVA ja selle metaboliitide süsteemsest kontsentratsioonist, täheldati kataraktide leide. Seda leidu ei täheldatud emaste rottide loodetel pärast IVA manustamist tiinuse 7. päevast kuni 17. päevani, rotipoegadel, kes puutusid IVA-ga kokku emapiima kaudu kuni 20. sünnijärgse päevani, 7-nädalastel rottidel ega IVA-ga ravitud 3,5...5-kuulistel koertel. Nende leidude võimalik tähtsus inimesele ei ole teada (vt lõik 4.4).

Ivakaftoor/tesakaftoor/eleksakaftoor

ELX-i, TEZ-i ja IVA kombinatsiooni korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja koertega selle kombinatsiooni potentsiaalse aditiivse ja/või sünergilise toksilisuse hindamiseks ootamatuid toksilisusi

ega koostoimeid ei tekkinud. Potentsiaalset toksilisuse sünergiat isasloomade reproduktsioonivõimele ei ole hinnatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

hüpromelloos (E464)
hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
naatriumlaaurüülsulfaat (E487)
naatriumkroskarmelloos (E468)
mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
magneesiumstearaat (E470b)

Tableti õhuke polümeerikate

hüpromelloos (E464)
hüdrosüpropüültselluloos (E463)
titaandioksiid (E171)
talk (E553b)
kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

3 aastat.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister, mis koosneb PCTFE (polüklorotrifluoroetüleen)kilest, mis on lamineeritud PVC (polüetüleenkloriid)kilele ja suletud blistrifooliumiga.

Pakendis on 56 tabletti (4 blisterpakendit, igas 14 tabletti).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg graanulid kotikeses
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 60 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*), 40 mg tesakaftoori (*tezacaftorum*) ja 80 mg eleksakaftoori (*elexacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 188,6 mg laktoosmonohüdraati.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*), 50 mg tesakaftoori (*tezacaftorum*) ja 100 mg eleksakaftoori (*elexacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 235,7 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid kotikeses

Valged kuni valkjad magustatud, maitsestatamata, ligikaudu 2 mm läbimõõduga graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaftrio graanulid koos ivakaftooriga on näidustatud tsüstilise fibroosi kombinatsioonraviks 2- kuni alla 6-aastastele lastele, kellel on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (*CFTR*) vähemalt üks *F508del*-mutatsioon (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kaftriot võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud tervishoiutöötaja. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit vähemalt ühe *F508del*-mutatsiooni olemasolu kinnitamiseks genotüübi testiga (vt lõik 5.1).

Kõigil patsientidel on soovitatav jälgida transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust ravi esimesel aastal iga 3 kuu järel ja seejärel üks kord aastas. Patsientidel, kellel on esinenud

maksahaigust või transaminaaside aktiivsuse suurenemist, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist (vt lõik 4.4).

Annustamine

2- kuni alla 6-aastastel lastel tuleb kasutada tabelis 1 ettenähtud annuseid.

| Vanus | Kehakaal | Hommikune annus | Õhtune annus |
|----------------------------|--------------------|--|---|
| 2 aastat kuni alla 6 aasta | 10 kg kuni < 14 kg | Üks 60 mg ivakaftoori/40 mg tesakaftoori/80 mg eleksakaftoori graanulite kotike | Üks 59,5 mg ivakaftoori graanulite kotike |
| | ≥ 14 kg | Üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori graanulite kotike | Üks 75 mg ivakaftoori graanulite kotike |

Hommikune ja õhtune annus tuleb võtta ligikaudu 12-tunnise vahega, koos rasva sisaldava toiduga (vt „Manustamisviis“).

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud 6 tundi või vähem, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik ja jätkama algse ajakavaga.

Kui on möödunud rohkem kui 6 tundi:

- vahelejäänud hommikusest annusest, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik ning ei tohi õhtust annust võtta. Järgmine ettenähtud hommikune annus tuleb võtta tavalisel ajal;
VÕI
- vahelejäänud õhtusest annusest, ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta. Järgmine ettenähtud hommikune annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Hommikusi ja õhtuseid annuseid ei tohi võtta samal ajal.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (nt flukonasool, erütromütsiin, verapamiil) või tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin ja klaritromütsiin) tuleb annust vähendada tabeli 2 järgi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

| Tabel 2. Annustamise ajakava samaaegseks kasutamiseks mõõdukate ja tugevate CYP3A inhibiitoritega | | | |
|--|--------------------|--|---|
| Vanus | Kehakaal | Mõõdukad CYP3A inhibiitorid | Tugevad CYP3A inhibiitorid |
| 2 aastat kuni alla 6 aasta | 10 kg kuni < 14 kg | Vaheldumisi iga päev: <ul style="list-style-type: none"> • Esimesel päeval üks 60 mg ivakaftoori/40 mg tesakaftoori/80 mg eleksakaftoori (IVA/TEZ/ELX) graanulite kotike • Järgmisel päeval üks 59,5 mg ivakaftoori (IVA) graanulite kotike Õhtust IVA graanulite kotikest ei võeta. | Üks 60 mg IVA, 40 mg TEZ/80 mg ELX-i graanulite kotike kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust IVA graanulite kotikest ei võeta. |
| 2 aastat kuni alla 6 aasta | ≥ 14 kg | Vaheldumisi iga päev: <ul style="list-style-type: none"> • Esimesel päeval üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori (IVA/TEZ/ELX) graanulite kotike • Järgmisel päeval üks 75 mg ivakaftoori (IVA) graanulite kotike Õhtust IVA graanulite kotikest ei võeta. | Üks 75 mg IVA, 50 mg TEZ/100 mg ELX-i graanulite kotikest kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust IVA graanulite kotikest ei võeta. |

Erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka (Childi-Pugh aste B) maksakahjustusega 2-aastaste kuni alla 6-aastaste patsientide ravimine ei ole soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega 2-aastastel kuni alla 6-aastastel patsientidel võib Kafrio kasutamist kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ning ravist saadav kasu ületab eeldatavalt sellega seotud riske. Kui kasutada, tuleb seda teha ettevaatlikult, vähendatud annusega (vt tabel 3).

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh aste C) patsientidega ei ole uuringuid tehtud, kuid neil on kontsentratsioon eeldatavalt kõrgem kui mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi Kafrioga ravida.

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh aste A) patsientidel annuse kohandamist ei soovitata (vt tabel 3) (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

| Tabel 3. Soovitused kasutamiseks 2-aastastel kuni alla 6-aastastel maksakahjustusega patsientidel | | | | |
|--|--------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Vanus | Kehakaal | Kerge (Childi-Pugh aste A) | Mõõdukas (Childi-Pugh aste B)* | Raske (Childi-Pugh aste C) |
| 2 aastat kuni alla 6 aasta | 10 kg kuni < 14 kg | Annust ei kohandata | <p>Kasutamine ei ole soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi võib kaaluda ainult selge meditsiinilise vajaduse korral ning kui kasu eeldatavalt ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse, tuleb Kaftriot kasutada ettevaatlikult ja vähendatud annusega järgmiselt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. kuni 3. päev: üks 60 mg IVA, 40 mg TEZ/80 mg ELX-i graanulite kotike üks kord ööpäevas • 4. päev: annust ei võeta • 5. kuni 6. päev: üks 60 mg IVA, 40 mg TEZ/80 mg ELX-i graanulite kotike üks kord ööpäevas • 7. päev: annust ei võeta <p>Korrata eeltoodud annustamisskeemi iga nädal.</p> <p>IVA graanulite õhtust annust ei võeta.</p> | Ei tohi kasutada |

| | | | | |
|----------------------------|---------|---------------------|--|------------------|
| 2 aastat kuni alla 6 aasta | ≥ 14 kg | Annust ei kohandata | <p>Kasutamine ei ole soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi võib kaaluda ainult selge meditsiinilise vajaduse korral ning kui kasu eeldatavalt ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse, tuleb Kafriot kasutada ettevaatlikult ja vähendatud annusega järgmiselt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. kuni 3. päev: üks 75 mg IVA, 50 mg TEZ/100 mg ELX-i graanulite kotike üks kord ööpäevas • 4. päev: annust ei võeta • 5. kuni 6. päev: üks 75 mg IVA, 50 mg TEZ/100 mg ELX-i graanulite kotike üks kord ööpäevas • 7. päev: annust ei võeta <p>Korrata eeltoodud annustamiskeemi iga nädal.</p> <p>IVA graanulite õhtust annust ei tohi võtta.</p> | Ei tohi kasutada |
|----------------------------|---------|---------------------|--|------------------|

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta kogemused puuduvad (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Kafriot ja ivakaftoori kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks. Iga graanulite kotikese kogu sisu tuleb segada ühe teelusikatäie (5 ml) vanusele sobiva pehme toidu või vedelikuga ning kogu segu sisse võtta. Toit või vedelik peab olema toatemperatuuril või madalamal temperatuuril. Iga kotike on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast segamist on ravim stabiilne ühe tunni jooksul ja tuleb seetõttu selle aja jooksul sisse võtta. Mõningad näited pehme toidu või vedelike kohta on puu- või köögiviljapüree, jogurt, vesi, piim või mahl. Vahetult enne või pärast annustamist tuleb süüa rasva sisaldavat eset või suupistet.

Kafriot tuleb võtta koos rasva sisaldava toiduga. Rasva sisaldavad toidud või suupisted on näiteks võiga või õliga valmistatud toidud või mis sisaldavad muna, juustu, pähkleid, täispiima või liha (vt lõik 5.2).

Ravi ajal Kafrioga tuleb vältida greipi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksakahjustus

Ühel tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil tekkis IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga maksapuudulikkus, mille tõttu oli vajalik siirdamine. IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga olemasoleva kaugelearenenud maksahaigusega (nt tsirroos, portaalhüpertensioon) patsientidel tuleb olla ettevaatlik ja kasutada seda ainult sel juhul, kui eeldatav kasu ületab sellega seotud riske. Neil patsientidel kasutamisel tuleb patsiente pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Kliinilistes uuringutes täheldati transaminaaside aktiivsuse suurenemist patsientidel, keda on ravitud IVA/TEZ/ELX-iga kombinatsioonis IVA-ga, võrreldes platseeboga. IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga kasutatavatel patsientidel on nende suurenemistega vahel kaasnenud üldbilirubiini sisalduse samaaegne suurenemine. Kõigil patsientidel on soovitatav hinnata transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust enne ravi alustamist, ravi esimesel aastal iga 3 kuu järel ja seejärel üks kord aastas (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel on varem esinenud maksahaigust või transaminaaside aktiivsuse suurenemist, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist. Kui ALAT või ASAT on > 5 x üle normi ülempiiri või ALAT või ASAT > 3 x üle normi ülempiiri ja bilirubiin > 2 x üle normi ülempiiri, tuleb annustamine katkestada ja jälgida hoolikalt laborianalüüse kuni kõrvalekallete kadumiseni. Pärast transaminaaside aktiivsuse suurenemise kadumist tuleb kaaluda ravi jätkamise kasu ja riski suhet (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi ei ole soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib IVA/TEX/ELX-i kasutamist kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ning ravist saadav kasu ületab eeldatavalt sellega seotud riske. Kui kasutada, tuleb seda teha ettevaatlikult, vähendatud annusega (vt tabel 3). Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi IVA/TEX/ELX-iga ravida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Depressioon

IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel on esinenud depressiooni (sealhulgas enesetapukavatsusi ja enesetapukatset), mis tekib tavaliselt kolme kuu jooksul alates ravi alustamisest ning patsientidel, kellel on varem psüühilisi häireid esinenud. Mõnel juhul täheldati sümptomi paranemist pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Patsiente (ja hooldajaid) tuleb hoiatada vajaduse suhtes jälgida patsienti depressiivse meeleolu, enesetapumõtete või käitumises esinevate ebatavaliste muutuste suhtes ning nende sümptomite tekkimisel kohe arsti poole pöörduda.

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta kogemused puuduvad, seetõttu on soovitatav olla selle rühma ravimisel ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsiendid pärast elundi siirdamist

IVA/TEX/ELX-i kasutamist kombinatsioonis IVA-ga ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seepärast ei ole ravimi kasutamine patsientidel pärast elundi siirdamist soovitatav. Koostoimeid sageli kasutatavate immunosuppressantidega vt lõik 4.5.

Lööbenähud

Lööbenähte esines naistel sagedamini kui meestel, eelkõige hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel. Välistada ei saa hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite mõju lööbe esinemissagedusele. Kui hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel patsientidel tekib lööve, tuleb kaaluda IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonravi IVA-ga ja hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist. Pärast lööbe kadumist tuleb kaaluda IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonravi IVA-ga kasutamise uuesti alustamise sobivust ilma hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditeta. Kui löövet uuesti ei teki, võib kaaluda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite uuesti kasutusele võtmist (vt lõik 4.8).

Eakad

IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et saaks kindlaks määrata, kas nende patsientide ravivastus erineb ravivastusest noorematel täiskasvanutel. Annustamissoovitused põhinevad farmakokineetilisel profiilil ja teadmistel uuringutest tesakaftoori/ivakaftoori (TEZ/IVA) kombinatsioonravist ivakaftooriga (IVA) ning ivakaftoori (IVA) monoterapiaga (vt lõik 5.2).

Koostoimed ravimitega

CYP3A-d indutseerivad ained

CYP3A indutseerijate samaaegne kasutamine vähendab oluliselt IVA kontsentratsiooni ja eeldatavalt ELX-i ja TEZ-i kontsentratsiooni, mille tulemusena võib IVA/TEX/ELX-i ja IVA efektiivsus potentsiaalselt väheneda; seetõttu ei ole kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega suureneb ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsioon. Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb IVA/TEX/ELX-i ja IVA annust kohandada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.5).

Kataraktid

IVA-t sisaldavaid raviskeeme kasutanud lastel on esinenud silmaläätse mittekaasasündinud tuhmumist, mis nägemist ei mõjutanud. Kuigi mõnel juhul esines ka muid riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kiirituse saamine), ei saa võimalikku IVA-ga ravimisega seotud riski välistada. Lastel on soovitatav IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi alustamisel teha ravieelne ja ravijärgne oftalmoloogiline läbivaatus (vt lõik 5.3).

Teadava toimet omavad abiained

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

ELX-i, TEZ-i ja IVA farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A-d indutseerivad ained

ELX, TEZ ja IVA on CYP3A substraadid (IVA on CYP3A tundlik substraat). CYP3A tugevate indutseerijate samaaegsel kasutamisel võivad IVA/TEX/ELX-i kontsentratsioonid ja seega efektiivsus väheneda. IVA samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiiniga vähenes IVA kõveraalne pindala (AUC) oluliselt, 89%. ELX-i ja TEZ-i kontsentratsioonid samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A indutseerijatega eeldatavalt samuti vähenevad; seetõttu ei ole samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.4).

Tugevad CYP3A indutseerijad on näiteks:

- rifampitsiin, rifabutiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegne manustamine CYP3A tugeva inhibiitori itrakonooliga suurendas ELX-i AUC-d 2,8-kordselt ja TEZ-i AUC-d 4,0- kuni 4,5-kordselt. Samaaegsel manustamisel itrakonooli ja ketokonooliga suurenes IVA AUC vastavalt 15,6- ja 8,5-kordselt. Samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb IVA/TEX/ELX-i ja IVA annust vähendada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.4).

Tugevad CYP3A inhibiitorid on näiteks:

- ketokonool, itrakonool, posakonool ja vorikonool;
- telitromütsiin ja klaritromütsiin.

Modelleerimine näitas, et samaaegne manustamine mõõdukate CYP3A inhibiitorite flukonooli, erütromütsiini ja verapamiiliga võib suurendada ELX-i ja TEZ-i AUC-d ligikaudu 1,9- kuni 2,3-kordselt. Samaaegne manustamine flukonooliga suurendas IVA AUC-d 2,9-kordselt. Samaaegsel manustamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb IVA/TEX-i/ELX-i ja IVA annust vähendada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.4).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid on näiteks:

- flukonool;
- erütromütsiin.

Samaaegne manustamine greibimahlaga, mis sisaldab üht või mitut CYP3A-d mõõdukalt inhibeerivat komponenti, võib suurendada ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsiooni. Ravi ajal IVA/TEX/ELX-i ja IVA-ga tuleb vältida greipi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.2).

Potentsiaalsed koostoimed transporteritega

In vitro uuringute kohaselt on ELX väljavoolu transporterite P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substraat, kuid ei ole OATP1B1 või OATP1B3 substraat. P-gp ja BCRP inhibiitorite samaaegne kasutamine ELX-i kontsentratsiooni eeldatavalt oluliselt ei mõjuta sellele omase suure läbilaskvuse ja muutumatul kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu.

In vitro uuringute kohaselt on TEZ vastuvõtu transporter OATP1B1 ja väljavoolu transporterite P-gp ja BCRP substraat. TEZ ei ole OATP1B3 substraat. Samaaegne OATP1B1, P-gp või BCRP inhibiitorite kasutamine TEZ-i kontsentratsiooni eeldatavalt oluliselt ei mõjuta sellele sisemiselt omase läbilaskvuse tõttu ja muutumatul kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu. Kuid P-gp inhibiitorid võivad suurendada M2-TEZ-i (TEZ-i metaboliit) kontsentratsiooni. Seetõttu tuleb P-gp inhibiitorite (nt tsüklosporiini) kasutamisel koos IVA/TEX/ELX-iga olla ettevaatlik.

In vitro uuringute kohaselt ei ole IVA OATP1B1, OATP1B3 või P-gp substraat. IVA ja selle metaboliidid on BCRP substraadid *in vitro*. Sellele omase suure läbilaskvuse ja muutumatul kujul

eritumise vähese tõenäosuse tõttu samaaegne manustamine BCRP inhibiitoritega eeldatavalt ei muuda IVA ja M1-IVA kontsentratsiooni, kuid M6-IVA potentsiaalsed muutused ei ole eeldatavalt kliiniliselt asjakohased.

ELX-i, TEZ-i ja/või IVA poolt mõjutatavad ravimid

CYP2C9 substraadid

IVA võib inhibeerida CYP2C9-t; seetõttu on soovitatav jälgida varfariini samaaegsel manustamisel IVA/TEX/ELX-i ja IVA-ga rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR). Teised ravimid, mille kontsentratsioon võib tõusta, on muu hulgas glimepiriid ja glipisiid; nende ravimite kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

Potentsiaalne koostoime transporteritega

IVA või TEZ/IVA samaaegsel manustamisel tundliku P-gp substraadi digoksiiniga suurenes digoksiini AUC 1,3-kordselt kooskõlas IVA nõrga P-gp-d inhibeeriva mõjuga. IVA/TEX/ELX-i ja IVA manustamine võib suurendada nende ravimite süsteemset saadavust, mis on P-gp tundlikud substraadid, ning see võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Samaaegsel kasutamisel digoksiini või teiste P-gp kitsa terapeutilise indeksiga substraatidega, nagu tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus, tuleb olla ettevaatlik ja kasutada sobivat jälgimist.

ELX ja M23-ELX inhibeerivad omastamist OATP1B1 ja OATP1B3 kaudu *in vitro*. TEZ/IVA suurendasid OATP1B1 substraadi pitavastatiini AUC-d 1,2-kordselt. Samaaegne manustamine IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonraviga võib suurendada nende transporterite substraadiks olevate ravimite, nagu statiinid, gliburiid, nategliniid ja repagliniid, kontsentratsioone. Kasutamisel samaaegselt OATP1B1 või OATP1B3 substraatidega tuleb olla ettevaatlik ja patsienti sobival viisil jälgida. Bilirubiin on OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. Uuringus 445-102 täheldati keskmise üldbilirubiini sisalduse kergeid tõuse (muutusi kuni 4,0 µmol/l ravieelsega võrreldes). See leid on kooskõlas bilirubiini transporterite OATP1B1 ja OATP1B3 *in vitro* inhibeerimisega ELX-i ja M23-ELX-i poolt.

ELX ja IVA on BCRP inhibiitorid. IVA/TEX/ELX-i ja IVA samaaegne manustamine võib suurendada BCRP substraatideks olevate ravimite, näiteks rosuvastatiini kontsentratsioone. Samaaegsel kasutamisel BCRP substraatidega on vajalik sobiv jälgimine.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonravi IVA-ga kasutamist on uuritud koos etüüülöstradioli/levonorgestreeliga ning leitud, et see ei mõjuta oluliselt suukaudse rasestumisvastase vahendi kontsentratsioone. IVA/TEX/ELX ja IVA eeldatavalt ei mõjuta hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust.

Lapsed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

ELX-i, TEZ-i või IVA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida IVA/TEX/ELX-i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Piiratud andmete põhjal ELX, TEZ ja IVA erituvad rinnapiima. Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja IVA/TEX/ELX-iga ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed ELX-i, TEZ-i ja IVA mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. TEZ ei mõjutanud rottide isas- ja emasloomade fertiilsuse ja reproduktsioonivõime indekseid kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral. ELX ja IVA mõjutasid rottide fertiilsust (vt lõik 5.3)

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi mõjutab kergelt autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga, TEZ-i/IVA-t kombinatsioonis IVA-ga või IVA monoterapiat kasutanud patsientidel on esinenud pearinglust (vt lõik 4.8). Pearingluse tekkimisel tuleb patsientidel soovitada mitte juhtida autot ega käsitseta masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed IVA/TEX/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga kasutanud 12-aastastel ja vanematel patsientidel olid peavalu (17,3%), kõhulahtisus (12,9%), ülemiste hingamisteede infektsioon (11,9%) ja aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (10,9%).

Löövet tõsise kõrvaltoimena esines 12-aastastest ja vanematest patsientidest 1,5%-l patsientidest, keda raviti IVA/TEX/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga (lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 4 on esitatud IVA/TEX/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga, TEZ-i/IVA kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga ja IVA monoterapiaga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| Tabel 4. Kõrvaltoimed | | |
|---|--|------------------------|
| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | Esinemissagedus |
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Ülemiste hingamisteede infektsioon*, Nasofarüngiit | väga sage |
| | Riniit*, gripp* | sage |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüpooglükeemia* | sage |
| Psühhiaatrilised häired | Depressioon | teadmata |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu*, pearinglus* | väga sage |

| Tabel 4. Kõrvaltoimed | | |
|---|---|------------------------|
| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | Esinemissagedus |
| Kõrva ja labürindi häired | Kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas, tinnitus, kuulmekile hüperemia, tasakaaluhäire | sage |
| | Kõrva ummistus | aeg-ajalt |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Orofarüngeaalne valu, ninakinnisus* | väga sage |
| | Rinorröa*, ninakõrvalurgete kinnisus, neelupunetus, ebanormaalne hingamine* | sage |
| | Vilistav hingamine* | aeg-ajalt |
| Seedetrakti häired | Kõhulahtisus*, kõhuvalu* | väga sage |
| | Iiveldus, valu ülakõhus*, kõhupuhitus* | sage |
| Maksa ja sapiteede häired | Transaminaaside aktiivsuse suurenemine | väga sage |
| | Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine* | väga sage |
| | Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine* | väga sage |
| | Maksakahjustus† | teadmata |
| | Üldbilirubiini sisalduse suurenemine† | teadmata |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Lööve* | väga sage |
| | Akne*, sügelus* | sage |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Mass rinnanäärmes | sage |
| | Rinnapõletik, günekomastia, rinnanibu häire, rinnanibu valu | aeg-ajalt |
| Uuringud | Bakterite sisaldumine rögas | väga sage |
| | Vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine* | väga sage |
| | Vererõhu tõus* | aeg-ajalt |

* IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed.
† Turuletulekujärgsete andmete kohaselt esines IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga maksakahjustust (ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse ja üldbilirubiini sisalduse suurenemine). See hõlmab ka ühel olemasoleva tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil maksapuudulikkust, mille tõttu vajati siirdamist. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Järgmiste uuringute ohutusandmed olid kooskõlas uuringus 445-102 saadud ohutusandmetega:

- 4-nädalane, randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring 107 patsiendil vanuses 12 aastat ja vanemad (uuring 445-103);
- 192-nädalane avatud ohutuse ja efektiivsuse uuring (uuring 445-105) uuringutest 445-102 ja 445-103 ületoodud 506 patsiendi
- 8-nädalane randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring 258 patsiendil vanuses 12 aastat ja vanemad (uuring 445-104).
- 24-nädalane avatud uuring (uuring 445-106) 66 patsiendil vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta.
- 24-nädalane randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring (uuring 445-116) 121 patsiendil vanuses 6 aastat kuni nooremad kuni alla 12 aasta.
- 192-nädalane kaheosaline (A- ja B-osa) avatud ohutuse ja efektiivsuse uuring (uuring 445-107) uuringust 445-106 üle toodud 6-aastastel ja vanematel patsientidel, mille A-osa analüüs (96 nädalat) tehti 64 patsiendil.
- 24-nädalane avatud uuring (uuring 445-111) 75 patsiendil vanuses 2 aastat kuni alla 6 aasta.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Uuringus 445-102 oli transaminaaside (ALAT või ASAT) maksimaalsete aktiivsuste > 8 , > 5 või > 3 x üle normi ülempiiri esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel 1,5%, 2,5% ja 7,9% ja platseboga ravitud patsientidel 1,0%, 1,5% ja 5,5%. Kõrvaltoime transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus oli IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel 10,9% ning platseboga ravitud patsientidel 4,0%.

Avatud uuringutes katkestasid mõned patsiendid ravi transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu. Turuletulekujärgselt on teatatud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lõpetamise juhtudest (vt lõik 4.4).

Lööbenähud

Uuringus 445-102 oli lööbenähtude (nt lööve, sügelev lööve) esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel 10,9% ja platseboga ravitud patsientidel 6,5%. Lööbenähud olid raskusastmelt üldjuhul kerged kuni mõõdukad. Patsientide soo järgi oli lööbenähtude esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-iga ravi saanud meestel 5,8% ja naistel 16,3% ning platseboga ravitud meestel 4,8% ja naistel 8,3%. IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsientidel oli lööbenähtude esinemissagedus hormonaalset rasestumisvahendit kasutanud naistel 20,5% ja hormonaalset rasestumisvahendit mittekasutanud naistel 13,6% (vt lõik 4.4).

Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine

Uuringus 445-102 oli kreatiinfosfokinaasi maksimaalse aktiivsuse > 5 x normi ülempiirist esinemissagedus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel 10,4% ja platseboga ravitud patsientidel 5,0%. Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse täheldatud suurenemised olid üldjuhul mööduvad ja asümptomaatilised ja sageli eelnes neile füüsiline koormus. Ükski IVA/TEZ/ELX-iga ravi saanud patsient kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemise tõttu ravi ei lõpetanud.

Vererõhu tõus

Uuringus 445-102 oli süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine maksimaalne tõus algtasemega võrreldes IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel vastavalt 3,5 mmHg ja 1,9 mmHg (algtasemel: süstoolne 113 mmHg ja diastoolne 69 mmHg) ja platseboga ravitud patsientidel vastavalt 0,9 mmHg ja 0,5 mmHg (ravieelne: süstoolne 114 mmHg ja diastoolne 70 mmHg).

Patsientide osakaal, kellel oli vähemalt kahel korral süstoolne vererõhk > 140 mmHg või diastoolne vererõhk > 90 mmHg, oli IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel vastavalt 5,0% ja 3,0% võrreldes vastavalt 3,5% ja 3,5%-ga platseboga ravitud patsientidel.

Lapsed

IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni ohutusandmeid hinnati uuringutes 102, 103, 104, 106 ja 111 228 patsiendil vanuses 2 aastast kuni alla 18 aasta. Ohutusprofiil lastel ja täiskasvanud patsientidel on üldjuhul sarnane.

Uuringus 445-106 oli patsientidel vanuses 6 kuni alla 12 aasta maksimaalse transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse > 8 , > 5 ja > 3 x normi ülempiirist esinemissagedus vastavalt 0,0%, 1,5% ja 10,6%. Mitte ühelgi IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsiendil ei kaasnud transaminaaside aktiivsuse suurenemisega > 3 x normi ülempiirist üldbilirubiini sisalduse suurenemist > 2 x normi ülempiirist ja ükski neist ei katkestanud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi (vt lõik 4.4).

Uuringus 445 -111 oli patsientidel vanuses 2 kuni alla 6 aasta maksimaalse transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse > 8 , > 5 ja > 3 x normi ülempiirist esinemissagedus vastavalt 1,3%, 2,7% ja 8,0%. Mitte ühelgi IVA/TEZ/ELX-iga ravitud patsiendil ei kaasnud transaminaaside aktiivsuse suurenemisega > 3 x normi ülempiirist üldbilirubiini sisalduse suurenemist > 2 x normi ülempiirist ja ükski neist ei katkestanud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi (vt lõik 4.4).

Lööve

Uuringus 445-111, milles osalesid 2-aastased kuni nooremad kui 6-aastased lapsed, tekkis 15 (20,0%) uuringus osalejal vähemalt 1 lööbenäht, 4 (9,8%) neist olid naissoost ja 11 (32,4%) meessoost.

Silmaläätse hägusus

Ühel patsiendil tekkis kõrvaltoimena silmaläätse hägusus.

Muud erirühmad

Välja arvatud soolised erinevused lööbe tekkimises, oli IVA/TEZ/ELX-i ohutusprofiil kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga patsientide kõigil alarühmadel üldjuhul sarnane, sealhulgas vanuse järgi, ravieelse forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu protsendi järgi eeldatavast (ppFEV₁) ja geograafiliste piirkondade järgi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

IVA/TEZ/ELX-i üleannustamise puhuks ei ole spetsiaalset antidooti saadaval. Üleannustamise raviks on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained; ATC-kood: R07AX32

Toimemehhanism

ELX ja TEZ on *CFTR*-geeni parandajad, mis seonduvad *CFTR*-valgu eri piirkondadega ja hõlbustavad lisaks *F508del-CFTR*-i töötlemist rakkudes ja rakuliiklust, mis suurendab rakupinnale jõudva *CFTR*-valgu hulka võrreldes kummagi molekuliga eraldi. IVA võimendab *CFTR*-valgu kanali avamise tõenäosust (ehk väravafunktsiooni) raku pinnal.

ELX-i, TEZ-i ja IVA kombinatsiooni toime suureneb *F508del-CFTR*-i hulk ja funktsioon raku pinnal, mis suurendab *CFTR*-i aktiivsust mõõdetuna *CFTR*-i poolt vahendatava kloriidide transpordiga. Teises alleelis olevate *CFTR*-i mitte-*F508del* variantide puhul ei ole selge, kas ja mil määral ELX-i, TEZ-i ja IVA kombinatsioon suurendab ka nende muteerunud *CFTR*-i variantide hulka rakupinnal ja võimendab selle kanali avamise (ehk väravafunktsiooni) tõenäosust.

Farmakodünaamilised toimed

Toimed hiigi kloriididesisaldusele

Uuringus 445-102 (patsiendid, kellel on ühes alleelis *F508del*-mutatsioon ja teises alleelis mutatsioon, mis prognoosib kas *CFTR*-valgu mitteprodutseerimist või *CFTR*-valgu, mis ei transpordid kloriide ja ei reageeri *in vitro* teistele *CFTR*-i modulaatoritele [IVA ja TEZ/IVA]) täheldati hiigi kloriididesisalduse vähenemist ravieelselt tasemelt 4. nädalaks ja see püsis 24-nädalase raviperioodi jooksul. IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga ja platseebo kasutamisel oli hiigi kloriididesisalduse keskmiste absoluutsete muutuste vahe raviviisidel ravieelsega võrreldes 24. nädalaks -41,8 mmol/l (95% usaldusvahemik: -44,4; -39,3; nominaalne $P < 0,0001$).

Uuringus 445-103 (*F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed patsiendid) oli IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga võrreldes TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooni kasutamisega high kloriididesisalduse keskmiste absoluutsete muutuste vahe raviviisidel ravieelsega võrreldes 4. nädalaks -45,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -50,1; -40,1; nominaalne $P < 0,0001$).

Uuringus 445-104 (*F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja teises alleelis värvadefektiga või CFTR-i jääkaktiivsusega patsiendid) oli high kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelselt 8. nädalani IVA/TEZ/ELX ja IVA kombinatsioonravi rühmas -22,3 mmol/l (95% usaldusvahemik: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). IVA/TEZ/ELX ja IVA kombinatsioonravi erinevus kontrollrühmaga võrreldes (IVA rühm või TEZ/IVA ja IVA kombinatsioonravi rühm) oli -23,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

Uuringus 445-106 (patsiendid vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga) oli high kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelsega ($n = 62$) võrreldes 24. nädalaks ($n = 60$) -60,9 mmol/l (95% usaldusvahemik: -63,7; -58,2)*. High kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 12. nädalaks ($n = 59$) oli -58,6 mmol/l (95% usaldusvahemik: -61,1; -56,1).

* Kõikide analüüsides osalenute kohta ei olnud järelkontrolli visiitidel andmeid saadaval, eelkõige alates 16. nädalast. Andmete kogumise võimalusi 24. nädalal takistas COVID-19 pandeemia. 12. nädala andmeid mõjutas pandeemia vähem.

Uuringus 445-116 (patsiendid vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga) vähenes high kloriidisisaldus 24. nädalaks IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi tulemusel võrreldes platseeboga. IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni rühma ning platseebo ravierinevuse vähimruutude keskmine high kloriidisisalduse absoluutsetes muutustes 24. nädalaks võrreldes ravieelsega oli -51,2 mmol/l (95% usaldusvahemik: -55,3; -47,1; nominaalne $p < 0,0001$).

Uuringus 445-111 (2 aasta kuni alla 6 aasta vanused patsiendid, kes olid *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga) oli high kloriididesisalduse keskmise absoluutne muutus ravieelselt 24. nädalani -57,9 mmol/l (95% usaldusvahemik: -61,3; -54,6).

Kardiovaskulaarsed toimed

Mõju QT-intervallile

Annustel, mis on kuni 2 korda suuremad ELX-i maksimaalsest soovitatavast annusest ja 3 korda suuremad TEZ-i ja IVA maksimaalsest soovitatavast annusest, ei pikenenud tervetel uuringus osalejatel QT/QTc-intervall kliiniliselt olulisel määral.

Südame löögisagedus

Uuringus 445-102 täheldati IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel patsientidel südame löögisageduse aeglustumist keskmiselt 3,7 kuni 5,8 löögi võrra minutis (*beats per minute*, bpm) ravieelsega võrreldes (76 bpm).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni efektiivsust tsüstilise fibroosiga patsientidel tõestati kuues III faasi uuringus. Neisse uuringutesse kaasatud patsiendid olid *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja neil oli teises alleelis minimaalse funktsiooniga (MF), värvadefektiga või CFTR-i jääkaktiivsusega mutatsioon. Kõiki *F508del*-i suhtes heterosügootseid ei ole IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga kliiniliselt hinnatud.

Uuring 445-102 oli 24-nädalane, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring patsientidel, kellel oli ühes alleelis *F508del*-mutatsioon ja teises alleelis MF-mutatsioon. Uuringusse kaasamise tingimustele vastanud tsüstilise fibroosiga patsientidel pidid olema kas I klassi

mutatsioonid, mille põhjal võis prognoosida CFTR-valgu mitteprodutseerimist (sealhulgas nonsenssmutatsioonid, kanoonilise splaiss-saidi mutatsioonid ja raaminihke insertioon/deletsioonmutatsioonid, nii väikesed (≤ 3 nukleotiidi) kui ka mitteväikesed (> 3 nukleotiidi), või missenssmutatsioonid, mille mõjul CFTR-valk ei transpordi kloriide ega allu IVA ja TEZ-i/IVA toimele *in vitro*. Kõige sagedamad uuringus hinnatud minimaalselt toimivad alleelid olid *G542X*, *W1282X*, *R553X* ja *R1162X*; *621+1G* \rightarrow *T*, *1717-1G* \rightarrow *A* ja *1898+1G* \rightarrow *A*; *3659delC* ja *394delTT*; *CFTRdele2,3* ja *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* ja *R560T*. Randomiseeriti kokku 403 patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad (keskmine vanus 26,2 aastat) ja kellele manustati kas platseebot või IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga. Patsientidel oli skriinimisel eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides (*percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV₁) 40...90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli 61,4% (vahemikus: 32,3% kuni 97,1%).

Uuring 445-103 oli 4-nädalane, randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring patsientidel, kes olid *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed. 4-nädalase avatud sissejuhatava perioodi jooksul kasutati TEZ-i/IVA ja IVA kombinatsiooni kokku 107 patsiendil, kes olid 12-aastased ja vanemad (keskmine vanus 28,4 aastat) ja kes randomiseeriti seejärel rühmadesse, kellele manustati 4-nädalase topeltpimedat raviperioodi jooksul kas IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga või TEZ-i/IVA-t kombinatsioonis IVA-ga. Patsientide ppFEV₁ oli skriinimisel 40...90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli pärast sissejuhatavat perioodi 60,9% (vahemikus: 35,0%, 89,0%).

Uuring 445-104 oli 8-nädalane randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga uuring patsientidel, kes olid heterosügootsed *F508del*-mutatsiooni suhtes ja teises alleelis oleva mutatsiooni suhtes, millel oli väravafunktsiooni defekt (Gating) või CFTR-i jääkaktiivsus (RF). Kokku 258 patsiendile, kes olid 12-aastased ja vanemad (keskmine vanus 37,7 aastat) manustati 4-nädalasel avatud sissejuhataval perioodil kas IVA-t (F/Gating) või TEZ/IVA-t kombinatsioonis IVA-ga (F/RF), ning F/R117H-genotüübiga patsientidele manustati sissejuhataval perioodil IVA-t. Seejärel patsiendid randomiseeriti ja neile manustati kas IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga või neil jätkus sissejuhataval perioodil saadud ravi CFTR-i modulaatoriga. Patsientidel oli skriinimisel ppFEV₁ 40–90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli pärast sissejuhatavat perioodi 67,6% (vahemik: 29,7%, 113,5%).

Uuring 445-106 oli 24-nädalane avatud uuring patsientidel, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga. Kokku said kehakaalu põhjal annuseid 66 patsienti vanuses 6 kuni alla 12 aasta (keskmine ravieelne vanus 9,3 aastat). Patsientidele ravieelse kehakaaluga < 30 kg manustati hommikuti kaks IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletti ja õhtuti üks IVA 75 mg tablett. Patsientidele ravieelse kehakaaluga ≥ 30 kg manustati hommikuti kaks IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletti ja õhtuti üks IVA 150 mg tablett. Patsientidel oli skriinimisel ppFEV₁ $\geq 40\%$ ja kehakaal < 15 kg. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli 88,8% (vahemik: 39,0%, 127,1%).

Uuring 445-116 oli 24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring 6 aastat kuni alla 12 aasta (keskmine vanus uuringu alguses 9,2 aastat) vanuste patsientidega, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga. Kokku 121 patsienti randomiseeriti saama kas platseebot või IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga. Patsientidele, kes said IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga ja kaalusid uuringu alguses < 30 kg, manustati kaks IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletti hommikul ja üks IVA 75 mg tablett õhtul. Patsientidele, kes uuringu alguses kaalusid ≥ 30 kg, manustati kaks IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletti hommikul ja üks IVA 150 mg tablett õhtul. Sõelumisel oli patsientide ppFEV₁ $\geq 70\%$ [keskmine ppFEV₁ uuringu alguses oli 89,3% (vahemik: 44,6%, 121,8%)], LCI_{2,5} tulemus $\geq 7,5$ [keskmine LCI_{2,5} uuringu alguses oli 10,01 (vahemik: 6,91; 18,36)] ja kehakaal ≥ 15 kg.

Uuring 445-111 oli 24-nädalane avatud uuring 2 aasta kuni alla 6 aasta vanustel patsientidel (keskmine ravieelne vanus 4,1 aastat). Kaasati kokku 75 patsienti, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga ning neile manustati annuseid kehakaalu põhjal. Patsientidele ravieelse kehakaaluga 10 kg kuni < 14 kg manustati IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg üks kord igal hommikul ja IVA

59,5 mg üks kord igal õhtul. Patsientidele ravieelse kehakaaluga ≥ 14 kg manustati IVA 75 mg iga 12 tunni järel/TEZ 50 mg üks kord ööpäevas/ELX 100 mg üks kord ööpäevas.

Uuringutes 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 ja 445-111 jätkasid patsiendid oma tsüstilise fibroosi ravi, kuid lõpetasid võimaliku varasema ravi CFTR-i modulaatoriga, välja arvatud uuringuravimid. Uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli kopsuinfektsioon organismidega, mida on seostatud kopsude seisundi kiirema halvenemisega, sealhulgas *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* või *Mycobacterium abscessus*, või kellel oli skriinimisel maksafunktsiooni kõrvalekaldega analüüs (ALAT, ASAT, ALP või GGT ≥ 3 x normi ülempiirist või üldbilirubiin ≥ 2 x normi ülempiirist). Uuringust 445-111 jäeti välja ka patsiendid, kellel oli ALAT või ASAT ≥ 2 x normi ülempiirist.

Uuringute 445-102 ja 445-103 patsiendid vastasid 192-nädalasse avatud jätku-uuringusse (uuring 445-105) ülemineku tingimustele.

Uuringutes 445-104, 445-106, 445-116 ja 445-111 osalenud patsientidel oli lubatud jätkata eraldi avatud jätku-uuringutes.

Uuring 445-102

Uuringus 445-102 oli esmaseks tulemusnäitajaks ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes. IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga saavutati platseeboga võrreldes ppFEV₁ statistiliselt oluline paranemine 14,3 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 12,7, 15,8; $P < 0,0001$) (vt tabel 5). ppFEV₁ keskmist paranemist täheldati esimesel hindamisel 15. päeval ja see püsis kogu 24-nädalase raviperioodi jooksul. ppFEV₁ paranemist täheldati olenemata vanusest, ravieelsest ppFEV₁-st, soost ja geograafilisest piirkonnast.

Kokku 18 patsiendil, keda raviti IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga, oli ravieelne ppFEV₁ < 40 protsendipunkti. Ohutus ja efektiivsus sellel alarühmal olid kooskõlas üldises populatsioonis täheldatutega. IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga saanud patsientide võrdlemisel platseebot saanud patsientidega oli raviviiside keskmine erinevus ppFEV₁ absoluutne muutus 24. Nädalaks, mis sellel alarühmal oli 18,4 protsendipunkti (95% CI: 11,5, 25,3).

Esmaste ja põhiliste teiseste tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5.

| Tabel 5. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-102) | | | |
|--|--|------------------------------|---|
| Analüüs | Statistiline näitaja | Platseebo N = 203 | IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 200 |
| Esmane | | | |
| Ravieelne ppFEV ₁ | Keskmine (standardhälve) | 61,3 (15,5) | 61,6 (15,0) |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 24. nädalaks (protsendipunktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -0,4 (0,5) | 14,3 (12,7, 15,8) P < 0,0001 13,9 (0,6) |
| Põhilised teised | | | |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 4. nädalaks (protsendipunktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -0,2 (0,6) | 13,7 (12,0, 15,3) P < 0,0001 13,5 (0,6) |
| Kopsunähtude ägenemiste arv ravieelsega võrreldes 24. nädalaks* | Nähtude arv (nähtude esinemissagedus aastas [†]) Esinemissageduste suhe (95% usaldusvahemik) P-väärtus | 113 (0,98) E/k E/k | 41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) P < 0,0001 |
| Ravieelne higi kloriidisisaldus (mmol/l) | Keskmine (standardhälve) | 102,9 (9,8) | 102,3 (11,9) |
| Higi kloriidisisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (mmol/l) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -0,4 (0,9) | -41,8 (-44,4, -39,3) P < 0,0001 -42,2 (0,9) |
| Higi kloriidisisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 4. nädalaks (mmol/l) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k 0,1 (1,0) | -41,2 (-44,0, -38,5) P < 0,0001 -41,2 (1,0) |
| Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides) | Keskmine (standardhälve) | 70,0 (17,8) | 68,3 (16,9) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -2,7 (1,0) | 20,2 (17,5, 23,0) P < 0,0001 17,5 (1,0) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 4. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -1,9 (1,1) | 20,1 (16,9, 23,2) P < 0,0001 18,1 (1,1) |
| Ravieelne KMI (kg/m ²) | Keskmine (standardhälve) | 21,31 (3,14) | 21,49 (3,07) |

| Tabel 5. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-102) | | | |
|--|---|------------------------------|---|
| Analüüs | Statistiline näitaja | Platseebo N = 203 | IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 200 |
| KMI absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (kg/m ²) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k 0,09 (0,07) | 1,04 (0,85, 1,23) P < 0,0001 1,13 (0,07) |
| ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; KMI: kehmassiindeks; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik), E/k – ei ole kohaldatav. * Kopsunähtude ägenemist määratleti antibiootikumravi (i.v. inhaleeritav või suukaudne) muutusena 4 või enam 12 eelnevalt määratletud sinopulmonaarse nähu/sümpptomi tõttu. † Nähtude hinnanguline esinemissagedus aastas, arvatud 48-nädalase aasta kohta | | | |

Uuring 445-103

Uuringus 445-103 oli esmaseks tulemusnäitajaks ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes topeltperioodi 4. nädalaks. Ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga parandas võrreldes TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooniga ppFEV₁ statistiliselt oluliselt, 10,0 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 7,4, 12,6, P < 0,0001) (vt tabel 6). ppFEV₁ paranemist täheldati olenemata vanusest, soost, ravieelsest ppFEV₁-st ja geograafilisest piirkonnast.

Kokkuvõtte esmastest ja põhilistest teisestest ravitulemustest uuringu üldises populatsioonis on esitatud tabelis 6.

Järelanalüüsis patsientide kohta, kes olid (N = 66) ja ei olnud (N = 41) hiljuti kasutanud CFTR modulaatorit, täheldati ppFEV₁ paranemist vastavalt 7,8 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 4,8; 10,8) ja 13,2 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 8,5; 17,9).

| Tabel 6. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-103) | | | |
|--|---|--|--|
| Analüüs* | Statistiline näitaja | TEZ/IVA kombinatsioon IVA-ga N = 52 | IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 55 |
| Esmane | | | |
| Ravieelne ppFEV ₁ | Keskmine (standardhälve) | 60,2 (14,4) | 61,6 (15,4) |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 4. nädalaks (protsendipunktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k 0,4 (0,9) | 10,0 (7,4, 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9) |
| Põhilised teised | | | |
| Ravieelne higi kloriididesisaldus (mmol/l) | Keskmine (standardhälve) | 90,0 (12,3) | 91,4 (11,0) |
| Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 4. nädalaks (mmol/l) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k 1,7 (1,8) | -45,1 (-50,1, -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7) |
| Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides) | Keskmine (standardhälve) | 72,6 (17,9) | 70,6 (16,2) |

| Tabel 6. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-103) | | | |
|---|---|--|--|
| Analüüs* | Statistiline näitaja | TEZ/IVA kombinatsioon IVA-ga N = 52 | IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 55 |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 4. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) <i>P</i> -väärtus Rühmasisene muutus (standardviga) | E/k E/k -1,4 (2,0) | 17,4 (11,8, 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0) |
| ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; E/k – ei ole kohaldatav; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik). * Esmase ja teiseste tulemusnäitajate ravieelset aega määratleti TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooniga läbiviidud 4-nädalase sissejuhatava perioodi lõpuna. | | | |

Uuring 445-104

Uuringus 445-104 oli esmane tulemusnäitaja ppFEV₁ rühmasisene keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 8. nädalaks IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi rühmas. Ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga andis ppFEV₁ statistiliselt olulise paranemise ravieelsega võrreldes 3,7 protsendipunkti võrra (95% usaldusvahemik: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) (vt tabel 7). ppFEV₁ üldist paranemist täheldati olenemata vanusest, soost, ravieelsest ppFEV₁-st, geograafilisest piirkonnast ja genotüübi rühmast (F/Gating või F/RF).

Esmaste ja teiseste ravitulemuste kokkuvõtet üldises uuringu populatsioonis vt tabelist 7.

F/Gating-genotüübiga patsientide alarühma analüüsis oli ravi erinevus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga (N = 50) võrreldes IVA kasutamisega (N = 45) ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas 5,8 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 3,5; 8,0). F/RF-genotüübiga patsientide alarühma analüüsis oli ravi erinevus IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga (N = 82) võrreldes TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooni kasutamisega (N = 81) ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas 2,0 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 0,5; 3,4). F/Gating-genotüübi ja F/RF-genotüübi alarühmade tulemused higi koriididesisalduse ja CFQ-R respiratoorse domeeni skoori osas olid kooskõlas üldiste tulemustega.

| Tabel 7. Esmased ja teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-104) | | | |
|---|--|---|---|
| Analüüs* | Statistiline näitaja | Kontrollrühm[†] N = 126 | IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioon IVA-ga N = 132 |
| Esmased | | | |
| Ravieelne ppFEV ₁ | Keskmine (standardhälve) | 68,1 (16,4) | 67,1 (15,7) |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 8. nädalaks (protsendipunktides) | Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) P-väärtus | 0,2 (-0,7; 1,1) E/k | 3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001 |
| Põhilised ja muud teised | | | |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt 8. nädalaks võrreldes kontrollrühmaga (protsendipunktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus | E/k E/k | 3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001 |
| Ravieelne higi kloriididesisaldus (mmol/l) | Keskmine (standardhälve) | 56,4 (25,5) | 59,5 (27,0) |
| Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 8. nädalaks (mmol/l) | Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) P-väärtus | 0,7 (-1,4; 2,8) E/k | -22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001 |
| Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 8. nädalaks kontrollrühmaga võrreldes (mmol/l) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) P-väärtus | E/k E/k | -23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001 |
| Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides) | Keskmine (standardhälve) | 77,3 (15,8) | 76,5 (16,6) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 8. nädalaks ravieelsega võrreldes (punktides) | Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) | 1,6 (-0,8; 4,1) | 10,3 (8,0; 12,7) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 8. nädalaks ravieelsega võrreldes kontrollrühmaga võrreldes (punktides) | Raviviiside vahe (95% usaldusvahemik) | E/k | 8,7 (5,3; 12,1) |
| ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; E/k: ei ole kohaldatav; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik). | | | |
| * Esmase ja teiste tulemusnäitajate ravieelset aega määratleti IVA või TEZ/IVA ja IVA kombinatsiooniga läbiviidud 4-nädalase sissejuhatava perioodi lõpuna. | | | |
| [†] IVA rühm või TEZ/IVA ja IVA kombinatsioonravi rühm. | | | |

Uuring 445-105

Uuring 445-105 oli avatud, 192-nädalane jätku-uuring pikaajalise IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga ravimise ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks. Uuringutest 445-102 (N = 399) ja 445-103 (N = 107) üle tulnud patsientidele manustati IVA/TEZ/ELX-i kombinatsioonis IVA-ga.

Uuringus 445-105 paranesid algsete uuringute kontrollrühmade patsientidel efektiivsuse tulemusnäitajad kooskõlas neil uuringus osalejatel täheldatud näitajatega, kes said algsetes uuringutes ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga. Kontrollrühmade patsientidel ja algsetes uuringutes ravi IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga saanud patsientidel täheldati püsivat paranemist. Tabelis 8 on kokkuvõtlikult esitatud teised efektiivsuse tulemusnäitajad.

Tabel 8. Uuringu 445-105 teisene efektiivsuse analüüs täielik analüüsikogum (F/MF ja F/F uuringus osalejad)

| Analüüs | Statistiline näitaja | Uuringu 445-105 192. nädal | | | |
|---|---|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| | | Platseebo uuringus 445-102 N = 203 | IVA/TEZ/EL X uuringus 445-102 N = 196 | TEZ/IVA uuringus 445-103 N = 52 | IVA /TEZ/EL X uuringus 445-103 N = 55 |
| ppFEV ₁ absoluutne muutus ravieelselt* (protsendipunktides) | n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik | 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) |
| Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes* (mmol/l) | n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik | 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) |
| Kopsunähtude ägenemiste arv kumulatiivsel kolmese kombinatsiooni efektiivsuse perioodil† | Nähtude arv Hinnanguline nähtude esinemissagedus aastas (95% usaldusvahemik) | 385 0,21 (0,17; 0,25) | | 71 0,18 (0,12; 0,25) | |
| KMI absoluutne muutus ravieelsega võrreldes* (kg/m ²) | n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik | 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) |
| Kehakaalu absoluutne muutus ravieelsega võrreldes* (kg) | n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik | 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) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus ravieelsega võrreldes* (punktides) | n Vähimruutude keskmine 95% usaldusvahemik | 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) |
| <p>ppFEV₁: eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; KMI: kehamassiindeks; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik)</p> <p>* Ravieelne = algse uuringu ravieelne</p> <p>† IVA/TEZ/ELX rühma randomiseeritud patsientidel hõlmab kumulatiivne kolmese kombinatsiooni efektiivsuse periood algsete uuringute andmeid 192. ravinädalani uuringus 445-105 (N = 255, sealhulgas 4 patsienti, kes uuringusse 445-105 üle ei tulnud). Platseebo- või TEZ/IVA rühma randomiseeritud patsientidel hõlmab kumulatiivne kolmese kombinatsiooni efektiivsuse periood ainult uuringu 445-105 andmeid 192 ravinädala kohta (N = 255).</p> | | | | | |

Lapsed

Lapsed vanuses 2 kuni <12 aastat

Uuring 445-106

Uuringus 445-106 hinnati patsientidel vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta ohutuse ja taluvuse esmast tulemusnäitajat 24. nädalani. Teiseste tulemusnäitajana hinnati farmakoknieetikat ja efektiivsust.

Teiseste efektiivsusega seotud ravitulemuste kokkuvõtet vt tabelist 9.

| Tabel 9. Teisese efektiivsusega seotud analüüsid, täielik analüüsikogum (N = 66) (uuring 445-106) | | | |
|--|---|---|--|
| Analüüs | Ravieelne keskmine (standardhälve) | Absoluutne muutus 12. nädalaks Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) | Absoluutne muutus 24. nädalaks Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik)* |
| ppFEV ₁ (protsendipunktides) | n = 62 88,8 (17,7) | n = 59 9,6 (7,3; 11,9) | n = 59 10,2 (7,9; 12,6) |
| CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides) | n = 65 80,3 (15,2) | n = 65 5,6 (2,9; 8,2) | n = 65 7,0 (4,7; 9,2) |
| KMI ja vanuse z-skoor | n = 66 -0,16 (0,74) | n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†] | n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡] |
| Kehakaalu ja vanuse z-skoor | n = 66 -0,22 (0,76) | n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†] | n = 33 -0,25 (-0,16; 0,33) [‡] |
| Pikkuse ja vanuse z-skoor | n = 66 -0,11 (0,98) | n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†] | n = 33 -0,05 (-0,12; -0,01) [‡] |
| Kopsunähtude ägenemiste arv ^{††} | E/k | E/k | 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) |

ppFEV₁: eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; CFQ-R: muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik; KMI: kehamassiindeks; E/k: ei ole kohaldatav; LCI: kopsude tühjenemise indeks.
* Kõikide analüüsides osalenute kohta ei olnud järelkontrolli visiitidel andmeid saadaval, eelkõige alates 16. nädalast. Andmete kogumise võimalusi 24. nädalal takistas COVID-19 pandeemia. 12. nädala andmeid mõjutas pandeemia vähem.
[†] 12. nädala hindamisel.
[‡] 24. nädala hindamisel.
^{††} Kopsunähtude ägenemist määratleti antibiootikumravi (i.v., inhaleeritav või suukaudne) muutusena 4 või enam eelnevalt määratletud 12 sinopulmonaalse nähu/sümpptomi tõttu.
[§] Nähtude arv aastas ja hinnanguline nähu esinemissagedus, arvestades aasta pikkuseks 48 nädalat.

Uuring 445-107

Uuring 445-107 on 192-nädalane kaheosaline (A- ja B-osa) avatud jätku-uuring pikaajalise IVA/TEZ/ELX-iga saadud ravi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks uuringu 445-106 lõpetanud patsientidel. Efektiivsuse tulemusnäitajaid loeti teisesteks tulemusnäitajateks. A-osa analüüs tehti 96. nädalal 64 lapse kohta, kes olid 6-aastasest ja vanemad. Pärast veel 96 ravinädalat näidati ppFEV₁, SwCl, CFQ-R RD skoori ja LCI_{2,5} püsivat paranemist kooskõlas uuringus 445-106 täheldatud tulemustega.

Uuring 445-116

Uuringus 445-116 saavutati patsientidel vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonraviga 24. nädalaks esmase tulemusnäitaja (LCI_{2,5}) statistiliselt oluline paranemine. IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni rühma ning platseebo ravierinevuse vähimruutude keskmine

LCI_{2,5} absoluutses muutuses 24. nädalaks võrreldes ravieelsega oli -2,26 (95% usaldusvahemik: -2,71; -1,81; p < 0,0001).

Uuring 445-111

Uuringu 445-111 esmast tulemusnäitajat ohutust ja taluvust hinnati 24 nädala jooksul. Teised tulemusnäitajad olid farmakokineetika hindamine ja efektiivsusega seotud tulemusnäitajad, sealhulgas hiigi kloriididesisalduse absoluutne muutus (vt „Farmakodünaamilised toimed“) ja LCI_{2,5} ravieelsega võrreldes 24. nädalaks. Teiseste efektiivsusega seotud tulemusnäitajate kokkuvõte on esitatud tabelis 10.

| Tabel 10. Teised efektiivsusega seotud analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 445-111) | |
|--|---|
| Analüüs | Rühmasisene muutus (95% usaldusvahemik) IVA/TEZ/ELX-i kasutamisel kombinatsioonis IVA-ga |
| Higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (mmol/l) | N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6) |
| LCI _{2,5} absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks | N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66) |
| LCI: kopsude tühjenemise indeks (<i>Lung Clearance Index</i>). * LCI-d hinnati 3-aastastel ja vanematel patsientidel ainult skriinimisel. | |

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsüstilise fibroosi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

ELX-i, TEZ-i ja IVA farmakokineetika on tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel sarnane. Üks kord ööpäevas ELX-i ja TEZ-i annustamise ja kaks korda ööpäevas IVA annustamise alustamise järgselt saavutatakse ELX-i, TEZ-i ja IVA stabiilsed plasmakontsentratsioonid ELX-i puhul ligikaudu 7 päeva, TEZ-i puhul 8 päeva ja IVA puhul 3 kuni 5 päeva jooksul. Tasakaalukontsentratsiooni olekus on pärast IVA/TEZ/ELX-i annustamist akumulatsioon määr ELX-i puhul ligikaudu 3,6, TEZ-i puhul ligikaudu 2,8 ja IVA puhul ligikaudu 4,7. ELX-i, TEZ-i ja IVA põhilised farmakokineetilised parameetrid tasakaalukontsentratsiooni juures tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel on esitatud tabelis 11.

| Tabel 11. ELX-i, TEZ-i ja IVA keskmised (standardhälve) farmakokineetilised parameetrid tasakaalukontsentratsiooni juures tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel | | | |
|---|------------------|--------------------------------|---|
| Annus | Toimeaine | C_{max} (µg/ml) | AUC_{0-24h, ss} või AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)* |
| IVA 150 mg iga 12 tunni järel / TEZ 100 mg ja ELX 200 mg üks kord ööpäevas | 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) |
| C _{max} : maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; AUC _{ss} : kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala tasakaalukontsentratsiooni olekus. * ELX-i ja TEZ-i puhul AUC _{0-24h} ja IVA AUC _{0-12h} | | | |

Imendumine

ELX-i absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel täis kõhuga on ligikaudu 80%. ELX-i mediaanne (vahemik) imendumisaeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) oli ligikaudu 6 tundi (4 kuni 12 tundi) ja TEZ-i ja IVA mediaanne (vahemik) t_{max} oli vastavalt ligikaudu

3 tundi (2 kuni 4 tundi) ja 4 tundi (3 kuni 6 tundi). Mõõdukalt rasva sisaldava toiduga manustamisel võrreldes tühja kõhuga manustamisega ELX-i kontsentratsioon (AUC) suurenes ligikaudu 1,9- kuni 2,5-kordselt. IVA kontsentratsioon suurenes manustamisel koos rasva sisaldava toiduga ligikaudu 2,5- kuni 4-kordselt võrreldes tühja kõhuga manustamisega, kuid TEZ-i kontsentratsiooni taset ei mõjutanud (vt lõik 4.2).

Kuna pärast IVA/TEZ/ELX-i graanulite manustamist olid ELX-i kontsentratsioonid ligikaudu 20% väiksemad võrreldes IVA/TEZ/ELX-i tabletiga, ei loeta neid ravimvorme vastastikku vahetatavateks.

Jaotumine

ELX seondub > 99% plasmavalkudega ja TEZ seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, mõlemad eelkõige albumiiniga. IVA seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga, aga ka alfa-1-happe glükoproteiiniga ja inimese gammaglobuliiniga. Pärast IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi suukaudset manustamist oli ELX-i, TEZ-i ja IVA ilmne jaotusmaht (\pm standardhälve) vastavalt 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) ja 293 l (89,8). ELX, TEZ ega IVA ei jagune eelistatavalt inimese vere punalibledesse.

Biotransformatsioon

ELX metaboliseerub inimkehas ulatuslikult, põhiliselt CYP3A4/5 toimel. Pärast ühekordse annuse 200 mg ^{14}C -ELX-i suukaudset manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele oli ainus põhiline metaboliit vereringes M23-ELX. M23-ELX sarnaneb tõhususelt ELX-ile ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks.

TEZ metaboliseerub inimkehas ulatuslikult, põhiliselt CYP3A4/5 toimel. Pärast ühekordse annuse 100 mg ^{14}C -TEZ-i suukaudset manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele olid TEZ-i kolm põhilist metaboliiti inimese vereringes M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ. M1-TEZ sarnaneb tõhususelt TEZ-ile ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M2-TEZ on farmakoloogiliselt palju vähem aktiivne kui TEZ või M1-TEZ, ning M5-TEZ-i farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta. Veel üks vähemtähtis vereringes sisalduv metaboliit M3 TEZ moodustub TEZ-i otsese glükuronidatsiooni teel.

IVA metaboliseerub samuti inimkehas ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerivad IVA-t eelkõige CYP3A4/5. IVA kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1-IVA ja M6-IVA. M1-IVA tugevus moodustab ligikaudu kuuendiku IVA tugevusest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6-IVA-t farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

CYP3A4*22 heterosügootse genotüübi mõju TEZ-i, IVA ja ELX-i kontsentratsioonile vastab nõrga CYP3A4 inhibiitori samaaegse manustamise mõjule, mis ei ole kliiniliselt oluline. TEZ-i, IVA ja ELX-i annuse kohandamist vajalikuks ei peeta. Toime CYP3A4*22 homosügootse genotüübiga patsientidele on eeldatavalt tugevam. Nende patsientide kohta siiski andmed puuduvad.

Eritumine

Pärast korduvat annustamist täis kõhuga olid ELX-i, TEZ-i ja IVA ilmsed kliirensi väärtused (\pm standardhälve) tasakaalukontsentratsiooni olekus vastavalt 1,18 (0,29), 0,79 (0,10) l/h ja 10,2 (3,13) l/h. Pärast IVA/TEZ-i/ELX-i fikseeritud annuses kombineeritud tablettide annustamist tasakaalukontsentratsiooni olekus tsüstilise fibroosiga patsientidele olid ELX-i, TEZ-i ja IVA keskmised (standardhälve) lõplikud poolväärtusajad vastavalt ligikaudu 24,7 (4,87) tundi, 60,3 (15,7) tundi ja 13,1 (2,98) tundi. TEZ-i efektiivne keskmine (standardhälve) poolväärtusaeg pärast IVA/TEZ/ELX-i fikseeritud annuses kombineeritud tablettide manustamist on 11,9 (3,79) tundi.

Pärast ainult ^{14}C -ELX-i suukaudset manustamist eritus enamuse ELX-ist (87,3%) väljaheitena, põhiliselt metaboliitidena.

Pärast ainult ^{14}C -TEZ-i suukaudset manustamist eritus enamusest (72%) väljaheitega (muutumatu kujul või M2-TEZ-ina) ja ligikaudu 14% eritus uriiniga (enamasti M2-TEZ-ina), seega eritus kuni 26 päeva jooksul pärast annust kokku keskmiselt 86%.

Pärast ^{14}C -IVA ainsa ravimina suukaudset manustamist eritus enamusest IVA-st (87,8%) pärast metaboolset konversiooni väljaheitega.

ELX-i, TEZ-i ja IVA-t eritus vähesel määral muutumatu kujul uriiniga.

Maksafunktsiooni kahjustus

ELX-i kasutamist ainsa ravimina või kombinatsioonis TEZ-i ja IVA-ga ei ole raske maksakahjustusega (Childi-Pugh aste C, skoor 10...15) uuringus osalejatel uuritud. Pärast ELX-i, TEZ-i ja IVA korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul oli mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (Childi-Pugh aste B, skoor 7...9) ELX-i AUC ligikaudu 25% suurem ja C_{\max} 12% suurem, M23-ELX-i AUC ligikaudu 73% suurem ja C_{\max} 70% suurem, TEZ-i AUC 20% suurem, kuid C_{\max} sarnane, M1-TEZ-i AUC ligikaudu 22% väiksem ja C_{\max} 20% väiksem, ning IVA AUC 1,5 korda suurem ja C_{\max} 10% suurem võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustuse mõju üldisele kontsentratsioonile (ELX-i ja selle metaboliidi M23-ELX väärtuste kogusumma põhjal) väljendus AUC 36% suurenemisenä ja C_{\max} -i 24% suurenemisenä võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Tesakaftoor ja ivakaftoor

Pärast TEZ-i ja IVA korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul oli mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel TEZ-i AUC ligikaudu 36% suurem ja C_{\max} 10% suurem ning IVA AUC 1,5 korda suurem, kuid C_{\max} sarnane võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega.

Ivakaftoor

Ainult IVA kasutamisega uuringus oli mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel IVA C_{\max} sarnane, kuid IVA AUC_{0-∞} ligikaudu 2,0 korda suurem võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega.

Neerufunktsiooni kahjustus

ELX-i kasutamist ainsa ravimina või kombinatsioonis TEZ-i ja IVA-ga raske neerukahjustusega [hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) vähem kui 30 ml/min] ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud.

Inimeste farmakokineetilistes uuringutes ELX-i, TEZ-i ja IVA kasutamisel eritusid ELX, TEZ ja IVA minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus vastavalt ainult 0,23%, 13,7% [0,79% muutumatu kujul ravimina] ja 6,6% kogu radioaktiivsusest).

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli ELX-i kontsentratsioon kerge neerukahjustusega (N = 75, eGFR 60 kuni vähem kui 90 ml/min) korral sarnane kontsentratsiooniga normaalse neerufunktsiooniga (N = 341, eGFR 90 ml/min või rohkem) patsientidel.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs 817 patsiendi kohta, kellele manustati II või III faasi kliinilistes uuringutes TEZ-i ainsa ravimina või kombinatsioonis IVA-ga, näitas, et kerge neerukahjustus (N = 172, eGFR 60 kuni vähem kui 90 ml/min) ja mõõdukas neerukahjustus (N = 8, eGFR 30 kuni vähem kui 60 ml/min) TEZ-i kliirensit oluliselt ei mõjutanud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Sugu

ELX-i (244 meest võrreldes 174 naisega), TEZ-i ja IVA farmakokineetilised parameetrid meestel ja naistel on sarnased.

Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal europiidsest rassist (n = 373) ja mitteeuropiidsest rassist (n = 45) isikutega ei olnud rassist ELX-i kontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju. Mitteeuropiidsest rassist olid 30 mustanahalist või afroameeriklast, 1 mitmest rassist pärinev ja 14 muu etnilise päritoluga (mitteasiaadid) isikut.

Väga piiratud farmakokineetilised andmed näitavad TEZ-i kontsentratsioonide võrreldavust europiidsest rassist (N = 652) ja mitteeuropiidsest rassist (N = 8) isikutel. Mitteeuropiidsest rassist olid 5 mustanahalist või afroameeriklast ja 3 Havai või muude Vaikse ookeani saarte põliselanikku.

Rassist ei olnud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju IVA farmakokineetikale europiidsest rassist (N = 379) ja mitteeuropiidsest rassist (N = 29) isikutel. Mitteeuropiidsest rassist olid 27 afroameeriklast ja 2 asiaati.

Eakad

IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes piisaval arvul 65-aastaseid ja vanemaid patsiente ei osalenud, seega ei saanud kindlaks määrata, kas ravivastus neil patsientidel erineb ravivastusest noorematel täiskasvanutel (vt lõik 4.4).

Lapsed

III faasi uuringutes populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemusena saadud ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsioonid on esitatud vanuserühmade järgi tabelis 12. ELX-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsioonid 6- kuni vähem kui 18-aastastel patsientidel) jäävad 18-aastastel ja vanematel patsientidel esinevate kontsentratsioonide vahemikku.

| Tabel 12. ELX-i, M23-ELX-i, TEZ-i, MI-TEZ-i ja IVA keskmine (standardhälve) kontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni olekus vanuserühmade ja manustatud annuste järgi | | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|---|
| Vanuse/kehakaalu rühm | Annus | ELX-i AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | M23-ELX AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | TEZ-i AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | M1-TEZ AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml) | IVA AUC_{0-12h,SS} (µg·h/ml) |
| Patsiendid vanuses 2 kuni < 6 aastat, 10 kg kuni < 14 kg (N = 16) | IVA 60 mg üks kord igal hommikul / TEZ 40 mg üks kord ööpäevas/ ELX 80 mg üks kord ööpäevas ja IVA 59,5 mg üks kord igal õhtul | 128 (24,8) | 56,5 (29,4) | 87,3 (17,3) | 194 (24,8) | 11,9 (3,86) |
| Patsiendid vanuses 2 kuni < 6 aastat, ≥ 14 kg (N = 59) | IVA 75 mg iga 12 tunni järel / TEZ 50 mg üks kord ööpäevas/ ELX 100 mg üks kord ööpäevas | 138 (47,0) | 59,0 (32,7) | 90,2 (27,9) | 197 (43,2) | 13,0 (6,11) |
| Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat, < 30 kg (N = 36) | IVA 75 mg iga 12 tunni järel / TEZ 50 mg üks kord ööpäevas/ ELX 100 mg üks kord ööpäevas | 116 (39,4) | 45,4 (25,2) | 67,0 (22,3) | 153 (36,5) | 9,78 (4,50) |
| Patsiendid vanuses 6 kuni < 12 aastat, ≥ 30 kg (N = 30) | IVA 150 mg iga 12 tunni järel / TEZ 100 mg üks kord ööpäevas/ ELX 200 mg üks kord ööpäevas | 195 (59,4) | 104 (52) | 103 (23,7) | 220 (37,5) | 17,5 (4,97) |
| Noorukieas patsiendid (12 kuni < 18 aastat) (N = 72) | IVA 150 mg iga 12 h järel / TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / ELX 200 mg üks kord ööpäevas | 147 (36,8) | 58,5 (25,6) | 88,8 (21,8) | 148 (33,3) | 10,6 (3,35) |
| Täiskasvanud patsiendid (≥ 18 aastat) (N = 179) | IVA 150 mg iga 12 h järel / TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / ELX 200 mg üks kord ööpäevas | 168 (49,9) | 64,6 (28,9) | 89,5 (23,7) | 128 (33,7) | 12,1 (4,17) |

AUC_{SS}: kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala tasakaalukontsentratsiooni olekus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eleksakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja potentsiaalse kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus ja tiinus

Fertiilsusega seotud leidude täheldatava kahjuliku toimeta tase oli isastel rottidel 55 mg/kg ööpäevas (2 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusummast) ja emastel rottidel 25 mg/kg ööpäevas (4 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusummast). Rottidel täheldati maksimaalset talutavat annust ületavate annuste korral seemnetorukeste degeneratsiooni ja atroofiat, mis on korrelatsioonis oligo-/aspermiaga ja munandimanustes rakujääke. Koerte munandites esines pärast ööpäevas 14 mg/kg ELX-i manustamist (15 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusumma põhjal) minimaalset või kerget seemnetorukeste kahepoolset degeneratsiooni ja atroofiat, mis taastumisperioodil ei kadunud, kuid edasiste järelnähtudeta. Nende leidude olulisus inimesele ei ole teada.

ELX ei olnud teratogeenne rottidele annuses 40 mg/kg ööpäevas ja küülikutele annuses 125 mg/kg ööpäevas (vastavalt ligikaudu 9 ja 4 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes ELX-i ja selle metaboliidi AUC-de kogusummast [roti puhul] ja ELX-i AUC-st [küüliku puhul]) ning arenguga seotud leiud piirdusid loote väiksema keskmise kehamassiga annuse korral ≥ 25 mg/kg ööpäevas.

Tiinetel rottidel täheldati ELX-i platsenta kaudu edasikandumist.

Tesakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Tiinetel rottidel täheldati TEZ-i platsentaarbarjääri läbimist.

Juveniilse toksilisuse uuringud rottidel, kes puutusid ravimiga kokku 7. kuni 35. sünnijärgsel päeval (PND 7–35), näitasid suuremat ja surmalähedast seisundit isegi väikeste annuste korral. Leiud olid annusest sõltuvad ja üldjuhul tõsisemad, kui tesakaftoori annustamine algas sünnijärgselt varem. Rottide kokkupuude ravimiga 21. kuni 49. sünnijärgsel päeval ei näidanud toksilisust suurima annusega, mis oli ligikaudu kaks korda suurem inimesele ettenähtud kontsentratsioonist. Tesakaftoor ja selle metaboliit M1-TEZ on P-glükoproteiini substraadid. P-glükoproteiini madalam aktiivsuse tase nooremate rottide ajus põhjustas ajus tesakaftoori ja M1-TEZ-i kõrgemaid tasemeid. Need leiud ei ole tõenäoliselt asjakohased 2-aastaste ja vanemate laste suhtes, kellele ravim on näidustatud, sest neil on P-glükoproteiini ekspressiooni tasemed samaväärsed täiskasvanutel täheldatud tasemetega.

Ivakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus ja tiinus

Fertiilsusega seotud leidude täheldatava kahjuliku toimeta tase oli isastel rottidel 100 mg/kg ööpäevas (5 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes IVA ja selle metaboliitide AUC-de kogusummast) ja emastel rottidel 100 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem inimese maksimaalsest soovitatavast annusest, lähtudes IVA ja selle metaboliitide AUC-de kogusummast).

Pre- ja postnataalses uuringus vähendas IVA elulemust ja laktatsiooni indekseid ja põhjustas järglaste kehamassi vähenemist. Järglaste elujõulisuse ja kasvuga seotud täheldatava kahjuliku toimeta kontsentratsioonitase on ligikaudu 3-kordne IVA ja selle metaboliitide süsteemne kontsentratsioon täiskasvanud inimestel maksimaalse inimesele soovitatava annusega. Tiinetel rottidel ja küülikutel läbis IVA platsentaarbarjääri.

Noorloomade uuringud

Noortel rottidel, kellele manustati sünnijärgselt 7. päevast kuni 35. päevani IVA-t 0,21-kordses maksimaalses inimesele soovitatavas annuses, lähtudes IVA ja selle metaboliitide süsteemsest kontsentratsioonist, täheldati kataraktide leide. Seda leidu ei täheldatud emaste rottide loodetel pärast

IVA manustamist tiinuse 7. päevast kuni 17. päevani, rotipoegadel, kes puutusid IVA-ga kokku emapiima kaudu kuni 20. sünnijärgse päevani, 7-nädalastel rottidel ega IVA-ga ravitud 3,5...5-kuulistel koertel. Nende leidude võimalik tähtsus inimesele ei ole teada (vt lõik 4.4).

Ivakaftoor/tesakaftoor/eleksakaftoor

ELX-i, TEZ-i ja IVA kombinatsiooni korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja koertega selle kombinatsiooni potentsiaalse aditiivse ja/või sünergilise toksilisuse hindamiseks ootamatuid toksilisusi ega koostoimeid ei tekkinud. Potentsiaalset toksilisuse sünergiat isasloomade reproduktsioonivõimele ei ole hinnatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ränidioksiid, kolloidne, veevaba (E551)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Hüpromelloos (E464)
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat (E470b)
Mannitool (E421)
Naatriumlaurüülsulfaat (E487)

Sukraloos (E955)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast segamist püsis segu stabiilsena ühe tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Biaktsiaalselt orienteeritud polüetüleentereftalaadist/polüetüleenist/fooliumist/polüetüleenist (BOPET/PE/Foil/PE) trükitud laminaatkilest kotike.

Pakendis on 28 kotikest (4 nädala voldikpakendid, igas 7 kotikest).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/003
EU/1/20/1468/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- D. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

D. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

| Kirjeldus | Kuupäev |
|---|---|
| <p>Müügiloa saamsie järgne efektiivsusuuring: Pikaaajalise efektiivsuse edasiseks iseloomustamiseks tsüstilise fibroosiga lastel, kes on <i>F508del</i> mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja 2 kuni 5 aasta vanused, viib müügiloa hoidja kokkulepitud uuringuplaani alusel läbi lisaks ajaloolise kohordi longituudandmete uurimisele pikaaajalise efektiivsuse registriuuringu, milles võrreldakse haiguse progresseerumist tsüstilise fibroosiga lastel, kes on <i>F508del</i>-CFTR suhtes heterosügootsed ja ravi alustamise ajal Kaftrioga 2 kuni 5 aasta vanused, haiguse progresseerumisega samaaegse võrreldava tsüstilise fibroosiga laste kohordiga, keda ei ole kunagi Kaftrioga ravitud, ja esitab selle tulemused.</p> | <p>Täieliku uuringuplaani esitamine juuniks 2024</p> <p>Uuringusse kaasamine lõpetatud detsembriks 2024</p> <p>Lõpparuande tähtaeg 31. Detsember 2029</p> |

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum/tezacaftorum/elixacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 37,5 mg ivakaftoori, 25 mg tesakaftoori ja 50 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Kaftrio võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

Avage

Sulgemiseks vajutage lapats alla

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kaftrio 37,5/25/50 tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 37,5 mg ivakaftoori, 25 mg tesakaftoori ja 50 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Kaftrio võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDITEL
BLISTRI FOOLIUM**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ja 100 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Kaftrio võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

Avage

Sulgemiseks vajutage lapats alla

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kaftrio 75/50/100 tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ja 100 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Kaftrio võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDITEL
BLISTRI FOOLIUM**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ja 100 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

28 kotikest

4 eraldi voldikpakendit, igas voldikpakendis 7 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusele sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning võtke kogu segu sisse.

Kasutada ühe tunni jooksul segamisest, vahetult enne või pärast rasva sisaldavat toidukorda või suupistet.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum/tezacaftorum/alexacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ja 100 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

7 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusele sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning võtke kogu segu sisse.

Kasutada ühe tunni jooksul segamisest, vahetult enne või pärast rasva sisaldavat toidukorda või suupistet.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage kõik 7 päeva annused ära.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/004

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-võõtkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg graanulid
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 60 mg ivakaftoori, 40 mg tesakaftoori ja 80 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

28 kotikest

4 eraldi voldikpakendit, igas voldikpakendis 7 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusele sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning võtke kogu segu sisse.

Kasutada ühe tunni jooksul segamisest, vahetult enne või pärast rasva sisaldavat toidukorda või suupistet.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 60 mg ivakaftoori, 40 mg tesakaftoori ja 80 mg eleksakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

7 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusele sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning võtke kogu segu sisse.

Kasutada ühe tunni jooksul segamisest, vahetult enne või pärast rasva sisaldavat toidukorda või suupistet.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage kõik 7 päeva annused ära.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1468/003

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg graanulid
ivacaftorum/tezacaftorum/elexacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivakaftoor (*ivacaftorum*)/tesakaftoor (*tezacaftorum*)/eleksakaftoor (*elxacaftorum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kaftrio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kaftrio võtmist
3. Kuidas Kaftriot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kaftriot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kaftrio ja milleks seda kasutatakse

Kaftrio sisaldab kolme toimeainet, ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori. See ravim aitab parandada kopsurakkude talitlust mõnel tsüstilise fibroosiga patsiendil. Tsüstiline fibroos on pärilik haigus, mille puhul kopsud ja seedeelundkond võivad paksu, kleepuva limaga ummistuda.

Koos ivakaftooriga võetav Kaftrio on ette nähtud **6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on CFTR-geeni (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeeni) vähemalt üks F508del-mutatsioon**. Ravi Kaftrioga on pikaajaline.

Kaftrio avaldab toimet CFTR-valgule. See valk on mõnel inimesel, kellel on CFTR-geeni mutatsioon, tsüstilise fibroosi korral kahjustatud.

Kaftriot võetakse tavaliselt koos teise ravimi, ivakaftooriga. Ivakaftoor parandab selle valgu toimimist ning tesakaftoor ja eleksakaftoor suurendavad selle valgu hulka raku pinnal.

Kaftrio (võtmisel koos ivakaftooriga) aitab teil paremini hingata, kuna parandab teie kopsude funktsiooni. Võite ka märgata, et te ei haigestu enam nii sageli või et teil on kergem kaalus juurde võtta.

2. Mida on vaja teada enne Kaftrio võtmist

Kaftriot ei tohi võtta

- **kui olete** ivakaftoori, tesakaftoori, eleksakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Pidage nõu oma arstiga ja ärge tablette võtke, kui see puudutab teid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on** või on olnud **häireid maksa töös**. Arst peab võib-olla kohandama teie annust.
- Arst teeb enne ravi alustamist Kaftrioga ja ravi ajal **vereanalüüse maksa kontrollimiseks**, eriti, kui teil on esinenud varem vereanalüüsides maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Patsientidel, keda ravitakse Kaftrioga, võib maksaensüümide aktiivsus veres suurenedada.

Öelge kohe oma arstile, kui teil on maksahäirete sümptomeid. Need on loetletud lõigus 4.

- Kaftrio võtmise ajal on patsientidel esinenud depressiooni (sealhulgas enesetapumõtteid ja -käitumist), tavaliselt algab see esimesel kolmel ravikuul. Öelge kohe oma arstile, kui teil (või kellelgi, kes seda ravimit võtab) tekivad ükskõik millised järgmised sümptomid, mis võivad olla depressiooni nähud: kurbus või meeleolu muutus, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne või enesevigastamise või enesetapu mõtted.
- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on** või on olnud **häireid neerude töös**.
- **Öelge oma arstile** enne ravi alustamist Kaftrioga, kui teile on tehtud **elundi siirdamine**.
- **Öelge oma arstile**, kui kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid – näiteks naised, kes kasutavad rasestumisvastaseid tablette. Sel juhul võib teil tõenäolisemalt tekkida lööve Kaftrio kasutamisel.
- **Arst võib** enne ravi alustamist Kaftrioga ja ravi ajal **kontrollida teie silmi**. Mõnel seda ravi saaval lapsel ja noorukil on esinenud silmaläätse hägusust (kaed), mis nägemist ei mõjutanud.

Alla 6-aastased lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 6-aastastele lastele, sest ei ole teada, kas Kaftrio tabletid on sellele vanuserühmale ohutud ja efektiivsed.

Muud ravimid ja Kaftrio

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Kaftrio toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust. Eelkõige öelge oma arstile, kui võtate mõnda allpool loetletud ravimit. Kui võtate mõnda neist ravimitest, võib teie arst mõne ravimi annust muuta.

- **Seenevastased ravimid** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks). Need on muu hulgas flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool ja vorikonasool.
- **Antibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks). Need on muu hulgas klaritromütsiin, erütromütsiin, rifampitsiin, rifabutiin ja telitromütsiin.
- **Epilepsiaravimid** (kasutatakse epilepsiahoogude raviks). Need on muu hulgas karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin.
- **Taimsed ravimid**. See on näiteks naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressandid** (kasutatakse pärast elundisiirdamist). Need on muu hulgas tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus.
- **Südame glükosiidid** (kasutatakse mõningate südamehaiguste raviks). See on näiteks digoksiin.
- **Hüübimisvastased ravimid** (kasutatakse verehüüvete ennetamiseks). See on näiteks varfariin.
- **Diabeediravimid**. Need on muu hulgas glimepiriid, glipisiid, gliburiid, nategliniid ja repagliniid.
- **Vere kolesteroolisisaldust langetavad ravimid**. Need on näiteks pitavastatiin ja rosuvastatiin.
- **Vererõhku alandavad ravimid**. Näiteks verapamiil.

Kaftrio koos toidu ja joogiga

Ravi ajal vältige gripi sisaldavaid toite või jooke, sest need võivad Kaftrio kõrvaltoimeid suurendada, kuna suurendavad Kaftrio sisaldust teie kehas.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **pidage** enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**.
 - **Rasedus.** Raseduse ajal võib olla parem selle ravimi kasutamist vältida. Teie arst aitab teil otsustada, mis on teile ja teile lapsele kõige parem.
 - **Imetamine.** Ivakaftoor, tesakaftoor ja eleksakaftoor erituvad rinnapiima. Teie arst võtab arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile, et aidata teil otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kaftrio kasutamine võib tekitada teil peeringlust. Kui tunnete peeringlust, ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga või kasutage masinaid, välja arvatud, kui see teid ei mõjuta.

Kaftrio sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba“.

3. Kuidas Kaftriot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst määrab teile õige annuse.

Kaftriot võetakse tavaliselt koos ivakaftooriga.

Soovitav annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele

| Vanus | Kehakaal | Hommikune annus | Õhtune annus |
|----------------------|----------|---|--------------------------------|
| 6 kuni < 12 aastat | < 30 kg | Kaks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori tabletti | Üks 75 mg ivakaftoori tablett |
| 6 kuni < 12 aastat | ≥ 30 kg | Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti | Üks 150 mg ivakaftoori tablett |
| 12 aastat ja vanemad | - | Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti | Üks 150 mg ivakaftoori tablett |

Võtke hommikusi ja õhtuseid tablette ligikaudu 12-tunniste vahedega.

Tabletid on suukaudseks kasutamiseks.

Võtke Kaftrio ja ivakaftoori tablette koos rasva sisaldava toiduga. Rasva sisaldavad toidukorrad või eined on näiteks või või õlidega valmistatud või sisaldavad muna. Muud rasva sisaldavad toiduained on:

- juust, täispiim, täispiimatooted, jogurt, šokolaad;
- liha, rasvane kala;
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu);
- pähklid, rasva sisaldavad toitvad batoonid või joogid.

Ravi ajal Kaftrioga vältige greipi sisaldavaid toite või jooke. Vt täpsemalt „Kaftrio koos toidu ja joogiga“ lõigus 2.

Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Ärge närige ega purustage tablette ega murdke neid osadeks enne allaneelamist.

Peate jätkama kõigi oma teiste ravimite kasutamist, välja arvatud, kui arst annab juhise nende kasutamise lõpetada.

Kui teil on mõõdukad või rasked **maksahäired**, võib teie arst vähendada teie tablettide annust või otsustada ravi Kaftrioga lõpetada. Vt ka „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ lõigus 2.

Kui te võtate Kaftriot rohkem, kui ette nähtud

Pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma ravim ja see infoleht kaasa. Teil võib tekkida kõrvaltoimeid, sealhulgas allpool lõigus 4 loetletud kõrvaltoimeid.

Kui te unustate Kaftriot võtta

Kui te unustate annust võtta, mõelge, kui palju aega on vahelejäänud annusest möödas.

- **Kui** teie vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödas **vähem kui 6 tundi**, võtke unustatud tablett/tabletid niipea kui võimalik. Seejärel jätkake oma tavalise ajakavaga.
- **Kui** on möödunud **rohkem kui 6 tundi**:
 - **Kui olete jätnud võtmata** Kaftrio **hommikuse annuse**, võtke see niipea, kui meelde tuleb. Ärge võtke ivakaftoori õhtust annust. Võtke järgmine hommikune annus tavalisel ajal.
 - **Kui olete jätnud võtmata** ivakaftoori **õhtuse annuse**, ärge vahelejäänud annust võtke. Oodake järgmise päevani ja võtke Kaftrio tablettide hommikune annus nagu tavaliselt.

Ärge võtke kahekordset annust, kui mõni tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Kaftrio kasutamise

Teie arst tütleb teile, kui kaua teil on vaja Kaftriot võtta. Seda ravimit on tähtis võtta regulaarselt. Muudatusi võite teha ainult arsti korraldusel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Maksahäirete võimalikud nähud

Maksakahjustus ja maksafunktsiooni halvenemine raske maksahaigusega isikutel.

Maksafunktsiooni halvenemine võib olla tõsine ja vajada siirdamist.

Tsüstilise fibroosi korral esineb sageli maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres. Maksahäirete nähud võivad olla järgmised:

- valu või ebamugavustunne kõhu paremal ülaosas;
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine;
- isutus;
- iiveldus või oksendamine;
- tume uriin.

Depressioon. Selle nähtudeks on muu hulgas kurbus või meelolu muutus, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne.

Öelge kohe oma arstile, kui teil esineb mõni loetletud sümptomitest.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- lööve (naistel esineb sagedamini kui meestel).

Öelge kohe oma arstile, kui märkate löövet.

Muud Kaftrio kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- peavalu;
- pearinglus;
- ülemiste hingamisteede infektsioon (külmetus);
- orofarüngeaalne valu (kurguvalu);
- ninakinnisus;
- mao- või kõhuvalu;
- kõhulahtisus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (maksa stressi nähud);
- rögas sisalduvate bakterite tüübi muutused;
- kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (lihaste lagunemise tunnus) vereanalüüsid.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- gripp;
- ebanormaalne hingamine (õhupuudus või hingamisraskus);
- madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia);
- vesine eritis ninast;
- ninakõrvalurgete probleemid (ninakõrvalurgete kinnisus);
- kurgupunetus või -valu;
- kõrvaprobleemid: valu või ebamugavustunne kõrvas, kumin kõrvus, kõrva trumminaha põletik;
- keerlemistunne (sisekõrva häire);
- kõhupuhitus;
- vistrikud (akne);
- nahasügelus;
- tükk rinnanäärmes;
- iiveldustunne.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- rinna ja rinnanibu probleemid: põletik, valu;
- rindade suurenemine meestel;
- vererõhu tõus;
- vilistav hingamine;
- kõrvade ummistus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksakahjustus;
- bilirubiinisalduse suurenemine (maksa vereanalüüsis).

Täiendavad kõrvaltoimed noorukitel

Kõrvaltoimed noorukitel on sarnased nendega, mida on täheldatud täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kaftriot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kaftrio sisaldab

- Toimeained on ivakaftoor, tesakaftoor ja eleksakaftoor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,5 mg ivakaftoori, 25 mg tesakaftoori ja 50 mg eleksakaftoori.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ja 100 mg eleksakaftoori.

Teised koostisosad on:

- Tableti tuum: hüpromelloos (E464), hüpromelloosetsetaatsuktsinaat, naatriumlaaurüülsulfaat (E487), naatriumkroskarmelloos (E468), mikrokristalliline tselluloos (E460(i)) ja magneesiumstearaat (E470b).
- Tableti õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), hüdroksüpropüültselluloos (E463), titaandioksiid (E171), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Tähtsat teavet Kaftrio sisalduse kohta vt lõigu 2 lõpust.

Kuidas Kaftrio välja näeb ja pakendi sisu

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleoranžid kapslikujulised tabletid, mille ühele küljele on pressitud „T50“ ja teine külg on märgistamata.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid kapslikujulised tabletid, mille ühele küljele on pressitud „T100“ ja teine külg on märgistamata.

Kaftriot turustatakse pakendis, milles on 56 tabletti (4 blisterpakendit, igas 14 tabletti).

Müügilooa hoidja

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

Tootja

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

Almac Pharma Service Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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/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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg graanulid kotikeses **Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg graanulid kotikeses**

ivakaftoor (*ivacaftorum*)/tesakaftoor (*tezacaftorum*)/eleksakaftoor (*elexacaftorum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne kui teie laps alustab ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on teie lapse nähtudega sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kaftrio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps Kaftriot võtab
3. Kuidas Kaftriot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kaftriot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kaftrio ja milleks seda kasutatakse

Kaftrio sisaldab kolme toimeainet, ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori. See ravim aitab parandada kopsurakkude talitlust mõnel tsüstilise fibroosiga patsiendil. Tsüstiline fibroos on pärilik haigus, mille puhul kopsud ja seedeelundkond võivad paksu, kleepuva limaga ummistuda.

Koos ivakaftooriga võetav Kaftrio on ette nähtud **2-aastastele kuni alla 6-aastastele patsientidele, kellel on CFTR-geeni** (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeen) **vähemalt üks F508del-mutatsioon**. Ravi Kaftrioga on pikaajaline.

Kaftrio avaldab toimet CFTR-valgule. See valk on mõnel inimesel, kellel on CFTR-geeni mutatsioon, tsüstilise fibroosi korral kahjustatud.

Kaftriot võetakse tavaliselt koos teise ravimi, ivakaftooriga. Ivakaftoor parandab selle valgu toimimist ning tesakaftoor ja eleksakaftoor suurendavad selle valgu hulka raku pinnal.

Kaftrio (võtmisel koos ivakaftooriga) aitab teie lapsel paremini hingata, kuna parandab tema kopsude funktsiooni. Võite ka märgata, et teie laps ei haigestu enam nii sageli või et teie lapsel on kergem kaalus juurde võtta.

2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps Kaftriot võtab

Kaftriot ei tohi teie lapsele anda

- **kui teie laps on** ivakaftoori, tesakaftoori, eleksakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Pidage nõu oma lapse arstiga ja ärge seda ravimit oma lapsele andke, kui see puudutab teie last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Pidage nõu oma lapse arstiga, kui teie lapsel on või on olnud häireid maksa töös.** Arst peab võib-olla kohandama teie lapse annust.
- Arst teeb enne ravi alustamist Kaftrioga ja ravi ajal **vereanalüüse teie lapse maksa kontrollimiseks**, eriti, kui teie lapsel on esinenud varem vereanalüüsides maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Patsientidel, keda ravitakse Kaftrioga, võib maksaensüümide aktiivsus veres suurenedada.

Öelge kohe oma arstile, kui teie lapsel on maksahäirete sümptomeid. Need on loetletud lõigus 4. Kaftrio võtmise ajal on patsientidel esinenud depressiooni (sealhulgas enesetapumõtteid ja -käitumist), tavaliselt algab see esimesel kolmel ravikuul.

- **Öelge kohe oma arstile**, kui teie lapsel tekivad ükskõik millised järgmised sümptomid, mis võivad olla depressiooni nähud: kurbus või meeleolu muutus, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne või enesevigastamise või enesetapu mõtted.
- **Pidage nõu oma lapse arstiga, kui teie lapsel on või on olnud häireid neerude töös.**
- **Öelge oma lapse arstile** enne ravi alustamist Kaftrioga, kui teie lapsele on tehtud **elundi siirdamine**.
- **Teie lapse arst võib** enne ravi alustamist Kaftrioga ja ravi ajal **kontrollida teie lapse silmi**. Mõnel seda ravi saaval lapsel ja noorukil on esinenud silmaläätse hägusust (kaed), mis nägemist ei mõjutanud.

Alla 2-aastased lapsed

Ärge andke Kaftrio graanuleid alla 2-aastastele lastele, sest ei ole teada, kas Kaftrio graanulid on sellele vanuserühmale ohutud ja efektiivsed.

Muud ravimid ja Kaftrio

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps võtab või on hiljuti võtnud või kavatses võtta mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Kaftrio toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust. Eelkõige öelge oma lapse arstile, kui teie laps võtab mõnda allpool loetletud ravimit. Kui võtate mõnda neist ravimitest, võib teie arst mõne ravimi annust muuta.

- **Seenevastased ravimid** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks). Need on muu hulgas flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool ja vorikonasool.
- **Antibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks). Need on muu hulgas klaritromütsiin, erütromütsiin, rifampitsiin, rifabutiin ja telitromütsiin.
- **Epilepsiaravimid** (kasutatakse epilepsiahoogude raviks). Need on muu hulgas karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin.
- **Taimsed ravimid**. See on näiteks naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressandid** (kasutatakse pärast elundisiirdamist). Need on muu hulgas tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus.
- **Südame glükosiidid** (kasutatakse mõningate südamehaiguste raviks). See on näiteks digoksiin.
- **Hüübimisvastased ravimid** (kasutatakse verehüüvete ennetamiseks). See on näiteks varfariin.
- **Diabeediravimid**. Need on muu hulgas glimepiriid, glipisiid, gliburiid, nategliniid ja repagliniid.
- **Vere kolesteroolisisaldust langetavad ravimid**. Need on näiteks pitavastatiin ja rosuvastatiin.
- **Vererõhku alandavad ravimid**. Näiteks verapamiil.

Kaftrio koos toidu ja joogiga

Ravi ajal vältige greipi sisaldavate toitide või jookide andmist oma lapsele, sest need võivad Kaftrio kõrvaltoimeid suurendada, kuna suurendavad Kaftrio sisaldust teie lapse kehas.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kaftrio kasutamine võib tekitada teie lapsel peeringlust. Kui teie laps tunneb peeringlust, on teie lapsel soovitatav mitte sõita jalgrattaga ega teha midagi muud, mis nõuab temalt täit tähelepanu.

Kaftrio graanulid sisaldavad laktoosi ja naatriumi

Kui teie lapse arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi andmist oma lapsele konsulteerima oma lapse arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuses, see tähendab põhimõtteliselt 'naatriumivaba'.

3. Kuidas Kaftriot võtta

Andke seda ravimit oma lapsele alati täpselt nii, nagu teie lapse arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Teie lapse arst määrab teie lapsele õige annuse. Teie laps peab jätkama kõigi teiste ravimite kasutamist, välja arvatud, kui teie lapse arst annab talle juhise nende kasutamise lõpetada.

Kaftriot võetakse tavaliselt koos ivakaftoriga.

Soovitatav annus 2-aastastele kuni alla 6-aastastele patsientidele

| Vanus | Kehakaal | Hommikune annus | Õhtune annus |
|----------------------------|--------------------|--|---|
| 2 aastat kuni alla 6 aasta | 10 kg kuni < 14 kg | Üks 60 mg ivakaftoori/40 mg tesakaftoori/80 mg eleksakaftoori graanulite kotike | Üks 59,5 mg ivakaftoori graanulite kotike |
| | ≥ 14 kg | Üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori graanulite kotike | Üks 75 mg ivakaftoori graanulite kotike |

Andke oma lapsele hommikusi ja õhtuseid annuseid ligikaudu 12-tunniste vahedega.

Graanulid on suukaudseks kasutamiseks.

Kaftrio graanulite ettevalmistamiseks:

- Hoidke kotikest, lõikejoon ülalpool.
- Raputage kotikest ettevaatlikult Kaftrio graanulite setitamiseks.
- Rebige või lõigake kotike lõikejoonelt lahti.
- Valage ettevaatlikult kõik kotikeses sisalduvad Kaftrio graanulid väikeses nõus (näiteks tühjas kausis) 1 teelusikatäie (5 ml) pehme toidu või vedeliku sisse.
 - Toit või vedelik peab olema toatemperatuuril või madalamal temperatuuril.
 - Pehmed toidud või vedelikud on näiteks puuviljapüree, maitsestatud jogurt või puding ning piim või mahl.
- Segage Kaftrio graanulid toidu või vedelikuga.

Pärast segamist andke Kaftrio lapsele 1 tunni jooksul. Veenduge, et ta võtab ära kogu ravimi.

Andke Kaftrio ja ivakaftoori annuseid koos rasva sisaldava toiduga. Rasva sisaldavad toidukorrad või eined on näiteks või või õlidega valmistatud või sisaldavad muna. Muud rasva sisaldavad toiduained on:

- juust, täispiim, täispiimatooted, jogurt, šokolaad;
- liha, rasvane kala;
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu);
- pähklid, rasva sisaldavad toitvad batoonid või joogid.

Teie lapse ravi ajal Kaftrioga vältige oma lapsele greipi sisaldavate toitude või jookide andmist. Vt täpsemalt „Kaftrio koos toidu ja joogiga“ lõigus 2.

Kui teie lapsel on mõõdukad või rasked **maksahäired**, võib teie lapse arst vähendada teie lapse ravimi annust või otsustada ravi Kaftrioga lõpetada. Vt ka „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ lõigus 2.

Kui teie laps võtab Kaftriot rohkem, kui ette nähtud

Pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma lapse ravim ja see infoleht kaasa. Teie lapsel võib tekkida kõrvaltoimeid, sealhulgas allpool lõigus 4 loetletud kõrvaltoimeid.

Kui te unustate oma lapsele Kaftriot anda

Kui te unustate oma lapsele annust anda, mõelge, kui palju aega on vahelejäanud annusest möödas.

- **Kui** teie lapse vahelejäanud hommikusest või õhtusest annusest on möödas **vähem kui 6 tundi**, andke unustatud annus niipea kui võimalik. Seejärel jätkake oma tavalise ajakavaga.
- **Kui** on möödunud **rohkem kui 6 tundi**:
 - **Kui olete jätnud oma lapsele andmata** Kaftrio **hommikuse annuse**, andke see niipea, kui meelde tuleb. Ärge andke ivakaftoori õhtust annust. Andke järgmine hommikune annus tavalisel ajal.
 - **Kui olete jätnud oma lapsele andmata** ivakaftoori **õhtuse annuse**, ärge vahelejäanud annust andke. Oodake järgmise päevani ja andke Kaftrio hommikune annus nagu tavaliselt.

Ärge andke kahekordset annust, kui mõni annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate oma lapsele Kaftrio andmise

Andke oma lapsele Kaftriot nii kaua, kui teie lapse arst on soovitanud. Ärge lõpetage, enne kui teie lapse arst on selleks juhise andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Maksahäirete võimalikud nähud

Maksakahjustus ja maksafunktsiooni halvenemine raske maksahaigusega isikutel.

Maksafunktsiooni halvenemine võib olla tõsine ja vajada siirdamist.

Tsüstilise fibroosi korral esineb sageli maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres. Maksahäirete nähud võivad olla järgmised:

- valu või ebamugavustunne kõhu paremal ülaosas
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine
- isutus
- iiveldus või oksendamine
- tume uriin

Depressioon. Selle nähtudeks on muu hulgas kurbus või meelolu muutus, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne.

Öelge kohe oma lapse arstile, kui tal esineb mõni loetletud sümptomitest.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- lööve (naistel esineb sagedamini kui meestel)

Öelge kohe oma lapse arstile, kui märkate löövet.

Muud Kaftrio kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- peavalu
- pearinglus
- ülemiste hingamisteede infektsioon (külmetus)
- orofarüngeaalne valu (kurguvalu)
- ninakinnisus
- mao- või kõhuvalu
- kõhulahtisus
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (maksa stressi nähud)
- rögas sisalduvate bakterite tüübi muutused
- kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (lihaste lagunemise tunnus) vereanalüüsides

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- gripp
- ebanormaalne hingamine (õhupuudus või hingamisraskus)
- madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia)
- vesine eritis ninast
- ninakõrvalurgete probleemid (ninakõrvalurgete kinnisus)
- kurgupunetus või -valu
- kõrvaprobleemid: valu või ebamugavustunne kõrvas, kumin kõrvus, kõrva trumminaha põletik
- keerlemistunne (sisekõrva häire)
- kõhupuhitus
- vistrikud (akne)
- nahasügelus
- tükk rinnanäärmes
- iiveldustunne

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- rinna ja rinnanibu probleemid: põletik, valu
- rindade suurenemine meestel
- vererõhu tõus
- vilistav hingamine
- kõrvade ummistus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksakahjustus
- bilirubiinisalduse suurenemine (maksa vereanalüüsis)

Täiendavad kõrvaltoimed noorukitel

Kõrvaltoimed noorukitel on sarnased nendega, mida on täheldatud täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kaftriot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma lapse apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kaftrio sisaldab

- Toimeained on ivakaftoor, tesakaftoor ja eleksakaftoor.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg graanulid

Üks kotike sisaldab 60 mg ivakaftoori, 40 mg tesakaftoori ja 80 mg eleksakaftoori.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg graanulid

Üks kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ja 100 mg eleksakaftoori.

- Teised koostisosad on: kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), naatriumkroskarmelloos (E468), hüpromelloos (E464), hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat (E470b), mannitool (E421), naatriumlaaurüülsulfaat (E487) ja sukraloos (E955).

Tähtsat teavet Kaftrio sisalduse kohta vt lõigu 2 lõpust.

Kuidas Kaftrio välja näeb ja pakendi sisu

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg graanulid on valged kuni valkjad magustatud, maitsestatamata graanulid õhukindlalt suletud kotikeses.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg graanulid on valged kuni valkjad magustatud, maitsestatamata graanulid õhukindlalt suletud kotikeses.

Kaftriot turustatakse pakendis, milles on 28 kotikest (4 iganädalast voldikpakendit, igas 7 kotikest).

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Almac Pharma Service Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland BT63 5UA
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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/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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

IV LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE
MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet ivakaftoori/tesakaftoori/elekaftoori perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on ravimiohutuse riskihindamise teaduslikud järeldused järgmised.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas oma novembris toimunud koosolekul uuendada saadaval olevate andmete kajastamiseks ivakaftoori monoterapia komponendi ja ivakaftoori/tesakaftoori kombinatsioonravi perioodilise ohutusaruande üksikhindamise protseduurides sõnastust imetamise kohta. Kuna Kafrio sisaldab eespool nimetatud aineid, on sama uuendus kohaldatav ka nende kolme ravimi kombinatsioonidele.

Inimravimite komitee nõustub pärast ravimiohutuse riskihindamise soovitude läbivaatamist ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusel põhjendustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ivakaftoori/tesakaftoori/elekaftoori kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et ivakaftoori/tesakaftoori/elekaftoori sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.