

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kaftrio je indiciran u kombiniranom režimu s tabletama ivakaftora od 150 mg za liječenje cistične fibroze (CF) u bolesnika u dobi od 12 i više godina koji su homozigoti za mutaciju *F508del* u genu za transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) ili heterozigoti za *F508del* u genu *CFTR* s mutacijom koja dovodi do minimalne funkcije (MF) gena (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Preporučena je doza dvije tablete (svaka sadrži ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg) ujutro i jedna tableta ivakaftora od 150 mg navečer, uzete u razmaku od približno 12 sati (vidjeti Način primjene).

Propuštena doza

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

Ako je proteklo više od 6 sati:

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

Jutarnja i večernja doza ne smiju se uzeti istodobno.

Istodobna primjena inhibitora CYP3A

Kad se primjenjuju s umjerenim inhibitorima CYP3A (npr. flukonazolom, eritromicinom, verapamilom) ili s jakim inhibitorima CYP3A (npr. ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromicinom i klaritromicinom), dozu je potrebno smanjiti prema tablici 1 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Tablica 1: Raspored doziranja kod istodobne primjene s umjerenim i jakim inhibitorima CYP3A				
Umjereni inhibitori CYP3A				
	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan*
Jutarnja doza	Dvije tablete ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora	Jedna tableta ivakaftora	Dvije tablete ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora	Jedna tableta ivakaftora
Večernja doza[^]	Bez primjene doze			
* Nastaviti s dozom od dvije tablete ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora i jedne tablete ivakaftora naizmjenično svaki drugi dan.				
[^] Ne smije se uzeti večernja doza tablete ivakaftora.				
Jaki inhibitori CYP3A				
	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan[#]
Jutarnja doza	Dvije tablete ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora	Bez primjene doze	Bez primjene doze	Dvije tablete ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora
Večernja doza[^]	Bez primjene doze			
[#] Nastaviti s dozom od dvije tablete ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana.				
[^] Ne smije se uzeti večernja doza tablete ivakaftora.				

Posebne populacije

Starija populacija

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

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti tablicu 2) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tablica 2: Preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre			
	Blago (Child-Pugh stadij A)	Umjereno (Child-Pugh stadij B)*	Teško (Child-Pugh stadij C)
Ujutro	Nema prilagodbe doze (dvije tablete ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora)	Primjena se ne preporučuje.* Ako se primijeni: naizmjenično dvije tablete ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora jedan dan i jednu tabletu ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora drugi dan	Ne smije se primjenjivati
Navečer	Nema prilagodbe doze (jedna tableta ivakaftora)	Bez tablete ivakaftora	Ne smije se primjenjivati
* U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre o primjeni lijeka Kaftrio treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristiti biti veće od rizika.			

Oštećenje funkcije bubrega

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kaftrio u kombinaciji s ivakaftorom u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinak na pretrage funkcije jetre

Povišene transaminaze česte su u bolesnika s cističnom fibrozom i opažene su u nekih bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (IVA/TEZ/ELX) u kombinaciji s ivakaftorom. U svih se bolesnika preporučuje procijeniti transaminaze (ALT i AST) prije početka liječenja, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja te jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povišenjem transaminaza u povijesti bolesti potrebno je razmotriti češće praćenje. U slučaju da su vrijednosti ALT ili AST >5 x gornje granice normale (GGN) ili ALT ili AST >3 x GGN i bilirubin >2 x GGN, doziranje treba prekinuti i pažljivo pratiti laboratorijske nalaze sve dok se poremećene vrijednosti ne normaliziraju. Nakon normalizacije povišenih transaminaza, potrebno je razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se liječenje bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, o primjeni IVA/TEZ/ELX treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primijeni, to treba biti s oprezom i u smanjenoj dozi (vidjeti tablicu 2).

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Bolesnici nakon presađivanja organa

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

Događaji osipa

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

Starija populacija

Klinička ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom nisu obuhvaćala bolesnike starije od 59 godina. Preporuke za dozu temelje se na farmakokinetičkom profilu i saznanjima iz ispitivanja s tezakaftorom/ivakaftorom u kombinaciji s ivakaftorom, i ivakaftorom u monoterapiji.

Interakcije s lijekovima

Induktori CYP3A

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

Inhibitori CYP3A

Izloženost eleksakaftoru, tezakaftoru i ivakaftoru povećava se kod istodobne primjene s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Dozu IVA/TEZ/ELX i ivakaftora potrebno je prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5 i tablicu 1 u dijelu 4.2).

Katarakta

Slučajevi zamućenja leće koje nije urođeno, bez utjecaja na vid, prijavljeni su u pedijatrijskih bolesnika liječenih režimima s ivakaftorom. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida, izloženost zračenju), mogući rizik koji bi se mogao pripisati liječenju ivakaftorom ne može se isključiti. U pedijatrijskih bolesnika u kojih se započinje

liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom, preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja (vidjeti dio 5.3).

Sadržaj natrija

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na farmakokinetiku eleksakaftora, tezakaftora i/ili ivakaftora

Induktori CYP3A

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

Primjeri jakih induktora CYP3A uključuju:

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

Inhibitori CYP3A

Istodobna primjena s itrakonazolom, jakim inhibitorom CYP3A, povećala je AUC eleksakaftora 2,8 puta, a AUC tezakaftora od 4,0 do 4,5 puta. Kad se primjenjivao s itrakonazolom i ketokonazolom, AUC ivakaftora povećao se 15,6 puta odnosno 8,5 puta. Dozu IVA/TEZ/ELX i ivakaftora treba smanjiti kad se istodobno primjenjuju s jakim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 1 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Primjeri jakih inhibitora CYP3A uključuju:

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

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

Primjeri umjerenih inhibitora CYP3A uključuju:

- flukonazol
- eritromicin.

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

Mogućnost interakcije s prijenosnicima

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

In vitro ispitivanja pokazala su da je tezakaftor supstrat polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (OATP) 1B1 i efluksnih prijenosnika P-gp-a i BCRP-a. Tezakaftor nije supstrat OATP1B3. Ne

očekuje se da će istodobno primijenjeni inhibitori OATP1B1, P-gp-a ili BCRP-a značajno utjecati na izloženost tezakaftoru zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će se izlučiti nepromijenjen. Međutim, inhibitori P-gp-a mogu povećati izloženost M2-TEZ-u (metabolitu tezakaftora). Stoga je potreban oprez kad se inhibitori P-gp-a (npr. ciklosporin) primjenjuju s IVA/TEZ/ELX.

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

Lijekovi na koje utječu eleksakaftor, tezakaftor i/ili ivakaftor

Supstrati CYP2C9

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

Mogućnost interakcije s prijenosnicima

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

Eleksakaftor i M23-ELX inhibiraju unos u stanicu putem OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*.

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

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

Hormonski kontraceptivi

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se eleksakaftor, tezakaftor, ivakaftor ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se eleksakaftor, tezakaftor i ivakaftor izlučuju u mlijeko ženki štakora u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja primjenom IVA/TEZ/ELX uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku eleksakaftora, tezakaftora i ivakaftora na plodnost u ljudi. Tezakaftor nije utjecao na plodnost i indikatore reproduktivne funkcije u mužjaka i ženki štakora pri klinički relevantnim izloženostima. Eleksakaftor i ivakaftor su imali učinak na plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Ozbiljne nuspojave u obliku osipa zabilježene su u 3 (1,5%) bolesnika liječena primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom u usporedbi s 1 (0,5%) bolesnikom koji je primao placebo.

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 prikazuje nuspojave opažene uz IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom, tezakaftor/ivakaftor u kombinaciji s ivakaftorom i ivakaftor u monoterapiji. Nuspojave su navedene sukladno MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Nuspojave		
MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva*, nazofaringitis	vrlo često
	rinitis*, influenza*	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija*	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja*, omaglica*	vrlo često
Poremećaji uha i labirinta	bol u uhu, nelagoda u uhu, tinitus, hiperemija bubnjića, vestibularni poremećaj	često
	kongestija uha	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	orofaringealni bol, kongestija nosa*	vrlo često
	rinoreja*, kongestija sinusa, faringealni eritem, abnormalno disanje*	često
	piskanje*	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje*, bol u abdomenu*	vrlo često
	mučnina, bol u gornjem abdomenu*, flatulencija*	često
Poremećaji jetre i žuči	povišene transaminaze	vrlo često
	povišena alanin aminotransferaza*, povišena aspartat aminotransferaza*	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip*	vrlo često
	akne*, pruritus*	često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	kvržica u dojci	često
	upala dojki, ginekomastija, poremećaj bradavica, bol u bradavicama	manje često
Pretrage	bakterije u iskašljaju	vrlo često
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi*	često
	povišen krvni tlak*	manje često
*Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom.		

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

- 4-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano usporednim lijekom provedeno u 107 bolesnika (ispitivanje 445-103)
- 96-tjedno otvoreno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti (ispitivanje 445-105) provedeno u bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 445-102 i 445-103, s međuanalizom podataka za 510 bolesnika uključujući 271 bolesnika kumulativno liječenog primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom ≥ 48 tjedana.

Opis odabranih nuspojava

Povišenje transaminaza

U ispitivanju 445-102 incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) >8 , >5 ili $>3 \times$ GGN bila je 1,5%, 2,5% i 7,9% u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX i 1,0%, 1,5% i 5,5% u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija nuspojava u obliku povišenih vrijednosti transaminaza bila je 10,9% u bolesnika koji su primali IVA/TEZ/ELX te 4,0% u onih koji su primali placebo. Nijedan bolesnik koji je primao IVA/TEZ/ELX nije prekinuo liječenje zbog povišenja transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Događaji osipa

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

Povišena kreatin fosfokinaza

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

Povišen krvni tlak

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

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni podaci za IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom procijenjeni su u 72 bolesnika u dobi od 12 do manje od 18 godina. Sigurnosni profil u adolescenata uglavnom je sukladan onome u odraslih bolesnika.

Ostale posebne populacije

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

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Kombinirani učinak eleksakaftora, tezakaftora i ivakaftora dovodi do veće količine i bolje funkcije F508del-CFTR na površini stanice, što rezultira povećanom aktivnosti CFTR-a mjenom na temelju transporta klorida posredovanog CFTR-om. U pogledu varijante koja rezultira minimalnom funkcijom CFTR-a (MF-CFTR), nije jasno povećava li i u kojem opsegu kombinacija eleksakaftora, tezakaftora i ivakaftora i količinu mutirane varijante MF-CFTR na površini stanice i pojačava li vjerojatnost otvaranja kanala (engl. *gating*).

Farmakodinamički učinci

Učinci na kloride u znoju

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

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

Kardiovaskularni učinci

Učinak na QT interval

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

Srčana frekvencija

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom u bolesnika s cističnom fibrozom dokazana je u dva ispitivanja faze 3. Ispitivanje 445-102 provedeno je u bolesnika koji su imali jednu mutaciju *F508del* i drugu mutaciju koja rezultira minimalnom funkcijom (MF). MF mutacija definirana je kao ona koja ili rezultira izostankom proizvodnje proteina CFTR (npr. klasa I), ili proizvedeni protein CFTR nije funkcionalan za transport klorida i nije vjerojatno da će odgovarati na druge modulatore CFTR (TEZ, IVA ili TEZ/IVA). Ispitivanje 445-103 bilo je ispitivanje provedeno u bolesnika

homozigotnih za mutaciju *F508del*. Klinička procjena primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom nije provedena za sve genotipove cistične fibroze; dosad su dobiveni klinički podaci samo za genotipove F/MF i F/F.

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

Ukupno je bilo randomizirano 403 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi: 26,2 godine) koji su primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom ili placebo. Bolesnici su na probiru imali ppFEV₁ između 40% i 90%. Srednja vrijednost ppFEV₁ na početku iznosila je 61,4% (raspon: od 32,3% do 97,1%).

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

Bolesnici u ispitivanjima 445-102 i 445-103 nastavili su primati terapiju za cističnu fibrozu (npr. bronhodilatatore, inhalacijske antibiotike, dornazu alfa i hipertoničnu fiziološku otopinu), ali su prekinuli svu prethodnu terapiju CFTR modulatorima. Bolesnici su imali potvrđenu dijagnozu cistične fibroze.

Iz ispitivanja su isključeni bolesnici koji su imali plućnu infekciju mikroorganizmima povezanim s bržim propadanjem plućnog statusa, uključujući između ostalog *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ili *Mycobacterium abscessus*, ili su imali odstupanja rezultata pretrage jetrene funkcije na probiru (ALT, AST, ALP, GGT ≥ 3 x GGN ili ukupni bilirubin ≥ 2 x GGN). Bolesnici iz ispitivanja 445-102 i 445-103 mogli su prijeći u 96-tjedni otvoreni produžetak ispitivanja.

Ispitivanje 445-102

U ispitivanju 445-102 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene ppFEV₁ od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna. Liječenje primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom u usporedbi s placebo rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV₁ od 14,3 postotna boda (95% CI: 12,7; 15,8; $P < 0,0001$) (tablica 4). Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti ppFEV₁ opažena je na prvom pregledu 15. dana i održala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. Poboljšanja vrijednosti ppFEV₁ opažena su bez obzira na dob, početnu vrijednost ppFEV₁, spol i zemljopisnu regiju.

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

Vidjeti tablicu 4 za sažetak mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda.

Tablica 4: Analize mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-102)			
Analiza	Statistika	Placebo N=203	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom N=200
Primarni			
Početna vrijednost ppFEV ₁ (postotni bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> <0,0001 13,9 (0,6)
Ključni sekundarni			
Apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ od početka ispitivanja do 4. tjedna (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> <0,0001 13,5 (0,6)
Broj plućnih egzacerbacija od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna [‡]	Broj događaja (stopa događaja na godinu ^{††}) Omjer stopa (95% CI) <i>P</i> value	113 (0,98) NP NP	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> <0,0001
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> <0,0001 -42,2 (0,9)
Apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> <0,0001 -41,2 (1,0)
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ naspram revidiranog upitnika (CFQ-R) (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> <0,0001 17,5 (1,0)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 4. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> <0,0001 18,1 (1,1)
Početni ITM (kg/m ²)	Srednja vrijednost (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Apsolutna promjena ITM-a u 24. tjednu u odnosu na početni (kg/m ²)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> <0,0001 1,13 (0,07)

ppFEV₁: postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi; ITM: indeks tjelesne mase

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

†† Procijenjena stopa događaja godišnje izračunata je na temelju 48 tjedana na godinu.

Ispitivanje 445-103

U ispitivanju 445-103 mjera primarnog ishoda bila je srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti ppFEV₁ u 4. tjednu dvostruko slijepog razdoblja liječenja u odnosu na početnu. Terapija primjenom IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom u usporedbi s kombinacijom tezakaftora/ivakaftora i ivakaftora (tezakaftor/ivakaftor) rezultirala je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV₁ od 10,0 postotnih bodova (95% CI: 7,4; 12,6; $P < 0,0001$) (tablica 5). Poboljšanja ppFEV₁ opažena su bez obzira na dob, spol, početne vrijednosti ppFEV₁ i zemljopisnu regiju.

Vidjeti tablicu 5 za sažetak mjera primarnih i sekundarnih ishoda u ukupnoj populaciji u ispitivanju.

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

Tablica 5: Primarne i ključne sekundarne analize djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 445-103)			
Analiza*	Statistika	Tezakaftor/ ivakaftor# N=52	IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom N=55
Primarni			
Početna vrijednost ppFEV ₁ (postotni bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Prosječna apsolutna promjena vrijednosti ppFEV ₁ u 4. tjednu u odnosu na početnu (postotni bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) $P < 0,0001$ 10,4 (0,9)
Ključni sekundarni			
Početna vrijednost klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Prosječna apsolutna promjena vrijednosti klorida u znoju u 4. tjednu u odnosu na početnu (mmol/l)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) $P < 0,0001$ -43,4 (1,7)
Početni rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ naspram revidiranog upitnika (CFQ-R) (bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R u 4. tjednu u odnosu na početni (bodovi)	Terapijska razlika (95% CI) <i>P</i> vrijednost Promjena unutar skupine (SE)	NP NP -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) $P < 0,0001$ 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška; NP: nije primjenjivo; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi			
* Početne vrijednosti mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda definirane su kao završetak 4-tjednog uvodnog razdoblja za tezakaftor/ivakaftor i ivakaftor (engl. <i>run-in period</i>).			
# Režim primjene tezakaftora/ivakaftora i ivakaftora.			

Ispitivanje 445-105

U tijeku je otvoreni 96-tjedni produžetak ispitivanja radi procjene sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom u bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 445-102 i 445-103. U ovom otvorenom produžetku ispitivanja svi su bolesnici primali IVA/TEZ/ELX. Kada su bolesnici koji su prešli iz ispitivanja 445-102 (N=400) i ispitivanja 445-103 (N=107) završili posljednji pregled u 24. tjednu u ispitivanju 445-105, provedena je međuanaliza djelotvornosti.

Bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del* koji su u ispitivanju 445-103 primali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom i koji su nastavili s tim liječenjem u ispitivanju 445-105, pokazali su održana poboljšanja vrijednosti ppFEV₁, u rezultatu respiratorne domene upitnika CFQ-R i vrijednosti klorida u znoju do 28. tjedna kumulativnog liječenja (tj. do kraja 24. tjedna u ispitivanju 445-105). Ishodi za stopu događaja plućnih egzacerbacija na godišnjoj razini do kraja 28. tjedna kumulativnog liječenja (tj. do kraja 24. tjedna u ispitivanju 445-105) i ITM te ITM-z rezultat u 28 tjedana kumulativnog liječenja (u 24. tjednu u ispitivanju 445-105), bili su u skladu s onima u bolesnika s genotipovima ispitivanim u ispitivanju 445-102.

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Tablica 6: Srednja vrijednost (SD) farmakokinetičkih parametara eleksakaftora, tezakaftora i ivakaftora u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika u dobi od 12 i više godina s cističnom fibrozom			
	Djelatna tvar	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h} ili AUC_{0-12h} (µg·h/ml)*
Ivakaftor 150 mg svakih 12 sati / tezakaftor 100 mg i eleksakaftor 200 mg jedanput dnevno	Eleksakaftor	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tezakaftor	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Ivakaftor	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
*AUC _{0-24h} za eleksakaftor i tezakaftor i AUC _{0-12h} za ivakaftor. SD: standardna devijacija; C _{max} : maksimalna opažena koncentracija; AUC: površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme			

Apsorpcija

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

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

Distribucija

Više od 99% eleksakaftora vezano je za proteine plazme i približno 99% tezakaftora vezano je za proteine plazme, u oba slučaja prvenstveno za albumin. Približno je 99% ivakaftora vezano za proteine plazme, prvenstveno za albumin, a također i alfa 1-kiseli glikoprotein i ljudski gama globulin. Nakon

peroralne primjene IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom, srednja vrijednost (\pm SD) prividnog volumena distribucije eleksakaftora, tezakaftora odnosno ivakaftora iznosila je 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) odnosno 293 l (89,8). Ni eleksakaftor, tezakaftor ni ivakaftor ne raspodjeljuju se primarno u ljudske crvene krvne stanice.

Biotransformacija

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

Tezakaftor se opsežno metabolizira u ljudi, uglavnom putem CYP3A4/5. Nakon peroralne primjene jedne doze od 100 mg 14 C-tezakaftora zdravim muškim ispitanicima, M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ bila su 3 glavna cirkulirajuća metabolita tezakaftora u ljudi. M1-TEZ ima sličnu jačinu kao i tezakaftor i smatra se farmakološki aktivnim. M2-TEZ je znatno manje farmakološki aktivan nego tezakaftor ili M1-TEZ, a M5-TEZ se ne smatra farmakološki aktivnim. Drugi manji cirkulirajući metabolit, M3-TEZ, nastaje izravnom glukuronidacijom tezakaftora.

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

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

Eliminacija

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

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

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

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

Mokraćom se izlučila zanemariva količina eleksakaftora, tezakaftora i ivakaftora u nepromijenjenom obliku.

Oštećenje funkcije jetre

Eleksakaftor sam ili u kombinaciji s tezakaftorom i ivakaftorom nije bio ispitan u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C, rezultat 10 do 15). Nakon primjene višestrukih doza

eleksakaftora, tezakaftora i ivakaftora tijekom 10 dana, AUC eleksakaftora bio je u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B, rezultat od 7 do 9) povećan približno 25% i C_{max} 12%, AUC metabolita M23-ELX 73% i C_{max} 70%, AUC tezakaftora bio je povećan 20%, ali je C_{max} bio sličan, AUC metabolita M1-TEZ bio je smanjen 22% i C_{max} 20%, a AUC ivakaftora bio je povećan 1,5 puta, a C_{max} 10% u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama. Učinak umjerenog oštećenja funkcije jetre na ukupnu izloženost (na temelju zbrojenih vrijednosti za eleksakaftor i njegov metabolit M23-ELX) bio je 36% povećan AUC i 24% povećan C_{max} u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama.

Tezakaftor i ivakaftor

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

Ivakaftor

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

Oštećenje funkcije bubrega

Eleksakaftor sam ili u kombinaciji s tezakaftorom i ivakaftorom nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 30 ml/min) ili u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

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

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

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

Spol

Farmakokinetički parametri eleksakaftora (usporedba između 244 muškarca i 174 žene), tezakaftora i ivakaftora slični su u muškaraca i žena.

Rasna pripadnost

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

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

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

Starije osobe

Klinička ispitivanja IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s ivakaftorom nisu uključila bolesnike starije od 59 godina kako bi se utvrdilo razlikuje li se odgovor u tih bolesnika od onoga u mlađih odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Izloženost eleksakaftoru, tezakaftoru i ivakaftoru opažena u ispitivanjima faze 3 i utvrđena na temelju analize populacijske farmakokinetike prikazana je u tablici 7 prema dobnim skupinama. Izloženost eleksakaftoru, tezakaftoru i ivakaftoru u bolesnika u dobi od 12 do manje od 18 godina slična je onoj u odraslih bolesnika.

Tablica 7. Srednja vrijednost (SD) izloženosti eleksakaftoru, tezakaftoru i ivakaftoru po dobnim skupinama				
Dobna skupina	Doza	Eleksakaftor AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml)	Tezakaftor AUC_{0-24h,SS} (µg·h/ml)	Ivakaftor AUC_{0-12h,SS} (µg·h/ml)
Adolescentni bolesnici (12 do <18 godina) (N=72)	ivakaftor 150 mg svakih 12 h / tezakaftor 100 mg svaki dan / eleksakaftor 200 mg svaki dan	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Odrasli bolesnici (≥18 godina) (N=179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)
SD: standardna devijacija; AUC _{ss} : površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže				

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Eleksakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti. Trenutačno se provodi procjena kancerogenog potencijala eleksakaftora.

Plodnost i trudnoća

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

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

U skotnih ženki štakora opažen je prijenos eleksakaftora kroz posteljicu.

Tezakaftor

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

Ivakaftor

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

Plodnost i trudnoća

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

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

Juvenilne životinje

Nalazi katarakte opaženi su u mladim štakora koji su od 7. do 35. postnatalnog dana bili izloženi razinama ivakaftora koje su iznosile 0,21 puta MRHD na temelju sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima. Ovaj nalaz nije bio opažen u fetusa dobivenih od ženki štakora liječenih ivakaftorom od 7. do 17. dana gestacije, u mladunčadi štakora izložene ivakaftoru putem progutanog mlijeka do 20. postnatalnog dana, u štakora u dobi od 7 tjedana ili u pasa u dobi od 3,5 do 5 mjeseci liječenih ivakaftorom. Nije poznato koja je moguća važnost ovih nalaza za ljude.

Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

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

Film-ovojnica tablete

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister izrađen od poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) / poli(vinil-klorida) (PVC) zatvoren papirom pojačanom aluminijskom folijom.

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

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irska

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

EU/1/20/1468/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

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

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seago Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

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

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

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obložene tablete
ivacaforum/tezacaforum/elexacaforum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Kaftrio možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

Otvorite

Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irska

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

EU/1/20/1468/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kaftrio

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BLISTER KARTICA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Kaftrio možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irska

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

EU/1/20/1468/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

POLEĐINA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmom obložene tablete
ivakaftor (ivacaftorum)/tezakaftor (tezacaftorum)/eleksakaftor (elexacaftorum)

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Kaftrio i za što se koristi

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

Kaftrio koji se uzima s ivakaftorom namijenjen je **bolesnicima u dobi od 12 i više godina koji imaju cističnu fibrozu s određenim genskim mutacijama**. Može biti riječ ili o dvije mutacije *F508del* ili o jednoj mutaciji *F508del* i drugoj mutaciji poznatoj kao mutacija minimalne funkcije. Mutacija minimalne funkcije definirana je kao ona koja ili rezultira izostankom proizvodnje proteina CFTR ili proizvedeni protein CFTR nije funkcionalan i nije vjerojatno da će reagirati na liječenje drugim modulatorima CFTR-a (ivakaftor i tezakaftor/ivakaftor). Kaftrio je namijenjen za dugotrajno liječenje.

Kaftrio djeluje na protein pod nazivom CFTR (kratica za *transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze*, engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). U nekih osoba s cističnom fibrozom koje imaju mutaciju gena *CFTR* taj je protein oštećen.

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kaftrio

Nemojte uzimati Kaftrio:

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

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

Upozorenja i mjere opreza

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

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

- **Obratite se svom liječniku ako imate probleme s bubrežima** ili ste ih prije imali.
- **Obratite se svom liječniku** prije početka liječenja lijekom Kaftrio ako Vam je **presaden organ**.
- **Obratite se svom liječniku** ako primjenjujete hormonsku kontracepciju – primjerice žene koje uzimaju kontracepcijske tablete. To može značiti veću vjerojatnost da ćete dobiti osip dok uzimate Kaftrio.
- **Liječnik Vam može napraviti pregled očiju** prije i tijekom liječenja lijekom Kaftrio. U neke djece i adolescenata koji primaju ove lijekove nastalo je zamućenje očne leće (katarakta) bez ikakvog utjecaja na vid.

Djeca mlađa od 12 godina

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 12 godina jer nije poznato je li Kaftrio siguran i djelotvoran u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Kaftrio

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

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

Kaftrio s hranom i pićem

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

Trudnoća i dojenje

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Kaftrio sadrži natrij

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

3. Kako uzimati Kaftrio

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

Preporučena doza za bolesnike u dobi od 12 ili više godina

Kaftrio se obično uzima s ivakaftorom.

- **Ujutro uzmite dvije tablete lijeka Kaftrio.** Na njima je utisnuta oznaka „T100“.
- **Navečer uzmite jednu tabletu ivakaftora od 150 mg.**

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

Tablete se uzimaju kroz usta.

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

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

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

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

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

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

Ako uzmete više lijeka Kaftrio nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Kaftrio

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

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

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene tablete.

Ako prestanete uzimati Kaftrio

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave

Mogući znakovi problema s jetrom

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

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

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

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

- osip (češći u žena nego u muškaraca).

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

Druge nuspojave opažene uz Kaftrio:

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

- glavobolja
- omaglica
- infekcija gornjih dišnih puteva (prehlada)
- orofaringealni bol (grlobolja)
- začepjenost nosa
- bol u želucu ili trbuhu
- proljev
- povišeni jetreni enzimi (znakovi opterećenja jetre)
- promjene u vrsti bakterija u sluzi.

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

- gripa
- abnormalno disanje (nedostatak zraka ili otežano disanje)
- niske vrijednosti šećera u krvi (hipoglikemija)
- curenje nosa

- tegobe sa sinusima (začepljeni sinusi)
- crveno ili bolno grlo
- tegobe s ušima: uhobolja ili nelagoda u uhu, zvonjava u ušima, upala bubnjića
- osjećaj vrtnje (poremećaj unutarnjeg uha)
- vjetrovi (nadutost)
- prištići (akne)
- svrbež kože
- kvržica u dojci
- osjećaj mučnine
- povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (znak oštećenja mišića) u rezultatima pretraga krvi.

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

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

Dodatne nuspojave u adolescenata

Nuspojave u adolescenata slične su onima opaženima u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Kaftrio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kaftrio sadrži

- Djelatne tvari su ivakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg ivakaftora, 50 mg tezakaftora i 100 mg eleksakaftora.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: hipromeloza (E464), hipromelozaacetatsukcinat, natrijev laurilsulfat (E487), umrežena karmelozanatrij (E468), mikrokristalična celuloza (E460(i)) i magnezijev stearat (E470b).
 - Film-ovojnica tablete: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

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

Kako Kaftrio izgleda i sadržaj pakiranja

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

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irska
Tel: +353 (0)1 761 7299

Proizvođač

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

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