

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor og 50 mg elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor og 100 mg elexacaftor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

Lys orange, kapselformet tablet præget med "T50" på den ene side og glat på den anden (dimensioner 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Orange, kapselformet tablet præget med "T100" på den ene side og glat på den anden (dimensioner 7,9 mm x 15,5 mm).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kaftrio er indiceret i et kombinationsregime med ivacaftor til behandling af cystisk fibrose (CF) hos patienter i alderen 6 år og ældre, som har mindst én *F508del*-mutation i det cystisk fibrose-transmembrane konduktansregulatorgen (*CFTR*-genet) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Kaftrio bør kun ordineres af sundhedspersoner med erfaring i behandling af CF. Hvis patientens genotype er ukendt, skal der udføres en præcis og valideret metode til genotypebestemmelse til bekræftelse af tilstedeværelsen af mindst én *F508del*-mutation ved hjælp af en genotype-analyse (se pkt. 5.1).

Dosering

Voksne og pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover skal doseres ifølge tabel 1.

Alder/vægt	Morgendosis	Aftendosis
6 til <12 år, <30 kg	To tabletter, der hver indeholder ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Én tablet, der indeholder ivacaftor 75 mg
6 til <12 år, ≥30 kg	To tabletter, der hver indeholder ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Én tablet, der indeholder ivacaftor 150 mg
≥12 år	To tabletter, der hver indeholder ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Én tablet, der indeholder ivacaftor 150 mg

Morgen- og aftendosen skal tages med ca. 12 timers mellemrum med fedtholdig mad (se Administration).

Glemt dosis

Hvis der kun er gået op til 6 timer siden den glemte morgen- eller aftendosis, skal patienten tage den glemte dosis snarest muligt og fortsætte med det oprindelige regime.

Hvis der er gået over 6 timer siden:

- den glemte morgendosis. Patienten skal tage den glemte dosis snarest muligt og ikke tage aftendosis. Den næste planlagte morgendosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt.
- den glemte aftendosis. Patienten skal ikke tage den glemte dosis. Den næste planlagte morgendosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt.

Morgen- og aftendoser må ikke tages på samme tid.

Samtidig anvendelse af CYP3A-hæmmere

Ved administration sammen med moderate CYP3A-hæmmere (f.eks. fluconazol, erythromycin, verapamil) eller potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin og clarithromycin) skal dosis reduceres som vist i tabel 2 (se pkt. 4.4 og 4.5).

Moderate CYP3A-hæmmere				
	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4*
Morgendosis	To tabletter med IVA/TEZ/ELX	En tablet med IVA	To tabletter med IVA/TEZ/ELX	En tablet med IVA
Aftendosis [†]	Ingen dosis			
* Doseringen med to tabletter med IVA/TEZ/ELX og en tablet med IVA fortsættes skiftevis hver anden dag.				
† Der bør ikke tages en aftendosis af IVA-tabletten.				
Potente CYP3A-hæmmere				
	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4 [‡]
Morgendosis	To tabletter med IVA/TEZ/ELX	Ingen dosis	Ingen dosis	To tabletter med IVA/TEZ/ELX
Aftendosis [†]	Ingen dosis			
[‡] Fortsæt doseringen med to tabletter med IVA/TEZ/ELX to gange om ugen med ca. 3 til 4 dages mellemrum.				
† Der bør ikke tages en aftendosis af IVA-tabletten.				

Specielle populationer

Ældre population

En dosisjustering anbefales ikke for den ældre patientpopulation (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) bør ikke behandles.

For patienter med moderat nedsat leverfunktion bør det kun overvejes at bruge Kaftrio, hvis der er et klart medicinsk behov, og fordelene forventes at opveje risiciene. Hvis det anvendes, bør det ske med forsigtighed ved en reduceret dosis (se tabel 3).

Der er ikke udført studier hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), men eksponeringen forventes at være højere end for patienter med moderat nedsat leverfunktion. Patienter med svært nedsat leverfunktion bør ikke blive behandlet med Kaftrio.

Ingen dosisjustering anbefales for patienter med let (Child-Pugh klasse A) nedsat leverfunktion (se tabel 3) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Tabel 3: Anbefalinger for brug til patienter med nedsat leverfunktion			
	Let (Child-Pugh klasse A)	Moderat (Child-Pugh klasse B)*	Svært (Child-Pugh klasse C)
Morgen	Ingen dosisjustering (to tabletter med IVA/TEZ/ELX)	Brug ikke anbefalet* Hvis det anvendes, skiftes hver dag mellem to tabletter med IVA/TEZ/ELX og en tablet med IVA/TEZ/ELX	Bør ikke anvendes
Aften	Ingen dosisjustering (en IVA-tablet)	Ingen IVA-tablet	Bør ikke anvendes
* For patienter med moderat nedsat leverfunktion bør det kun overvejes at bruge IVA/TEZ/ELX, hvis der er et klart medicinsk behov, og fordelene forventes at opveje risiciene.			

Nedsat nyrefunktion

En dosisjustering for patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion anbefales ikke. Der er ingen erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Kaftrios sikkerhed og virkning i kombination med ivacaftor hos børn i alderen under 6 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

Administration

Til oral anvendelse. Patienterne skal instrueres i at sluge tabletterne hele. Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles, før de sluges, da der ikke er nogen aktuelt tilgængelige data til at støtte andre administrationsveje. Det anbefales ikke at tygge eller knuse tabletten.

Kaftrio-tabletter skal tages sammen med fedtholdig mad. Eksempler på måltider eller snacks, der indeholder fedt, er madvarer, der er tilberedt med smør eller olier eller indeholder æg, ost, nødder, sødmælk eller kød (se pkt. 5.2).

Mad eller drikkevarer, der indeholder grapefrugt, bør undgås under behandlingen med Kaftrio (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forhøjede transaminaser og leverskade

Hos en patient med cirrose og portal hypertension er der blevet rapporteret leversvigt, som førte til transplantation, mens patienten fik ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) i kombination med ivacaftor. IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med eksisterende fremskreden leversygdom (f.eks. cirrose, portal hypertension) og kun, hvis fordele

forventes at opveje risici. Hvis denne kombination anvendes til disse patienter, skal de overvåges nøje, efter behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Forhøjede transaminaser er almindeligt hos patienter med CF, og det er blevet observeret hos nogle patienter i behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. Hos patienter, der tager IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA, er disse forhøjelser nogle gange blevet forbundet med samtidige forhøjelser i totalt bilirubin. Måling af transaminaser (ALAT og ASAT) og totalt bilirubin anbefales for alle patienter, før behandlingen indledes, hver 3. måned i løbet af det første års behandling og derefter årligt. For patienter med tidligere leversygdom eller forhøjede transaminaser bør en hyppigere overvågning overvejes. I tilfælde af ALAT eller ASAT >5 x den øvre normalgrænse (ULN) eller ALAT eller ASAT >3 x ULN med bilirubin >2 x ULN bør doseringen seponeres, og laboratorieprøver skal følges nøje, indtil anormaliteterne har fortaget sig. Efter transaminaseforhøjelserne er vendt tilbage til normalen bør fordele og risici ved at genoptage behandlingen overvejes (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Behandling af patienter med moderat nedsat leverfunktion anbefales ikke.

For patienter med moderat nedsat leverfunktion bør det kun overvejes at bruge IVA/TEZ/ELX, hvis der er et klart medicinsk behov, og fordelene forventes at opveje risiciene. Hvis det anvendes, skal det ske med forsigtighed ved en nedsat dosis (se tabel 3).

Patienter med svært nedsat leverfunktion bør ikke behandles med IVA/TEZ/ELX (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion/ nyresygdom i slutstadiet. Derfor rådes der til forsigtighed hos denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

Organtransplanterede patienter

IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA er ikke blevet undersøgt hos patienter med CF, som har gennemgået organtransplantation. Derfor bør lægemidlet ikke anvendes til transplanterede patienter. Se pkt. 4.5 for interaktioner med almindeligt anvendte immunsuppressiva.

Hændelser med udslæt

Forekomsten af hændelser med udslæt var højere hos kvinder end hos mænd, især hos kvinder, der tager hormonel kontraktion. Det kan ikke udelukkes, at hormonel kontraktion spiller en rolle i forekomsten af udslæt. For patienter, der tager hormonel kontraktion og udvikler udslæt, bør det overvejes at afbryde behandlingen med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA og hormonel kontraktion. Efter udslættet er gået væk, bør det overvejes om det er hensigtsmæssigt at genoptage IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA uden hormonel kontraktion. Hvis udslættet ikke kommer tilbage, kan det overvejes at genoptage hormonel kontraktion (se pkt. 4.8).

Ældre population

Kliniske studier af IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og derover til at bestemme, om responset hos disse patienter er forskelligt fra responset hos yngre voksne. Dosisanbefalingerne er baseret på den farmakokinetiske profil og erfaring fra studier med tezacaftor/ivacaftor i kombination med ivacaftor og ivacaftor som monoterapi (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaktioner med lægemidler

CYP3A-induktorer

Eksposering for IVA nedsættes signifikant, og eksposeringer for ELX og TEZ forventes at falde under samtidig anvendelse af CYP3A-induktorer, hvilket potentielt kan føre til den nedsatte virkning af IVA/TEZ/ELX og IVA. Derfor bør administration sammen med potente CYP3A-induktorer ikke anvendes (se pkt. 4.5).

CYP3A-hæmmere

Eksposeringer for ELX, TEZ og IVA øges ved administration sammen med potente eller moderate CYP3A-hæmmere. Dosis af IVA/TEZ/ELX og IVA bør justeres, når de anvendes sammen med potente eller moderate CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5 og tabel 2, pkt. 4.2).

Katarakter

Der er blevet rapporteret tilfælde af ikke medfødte linseuklarheder uden påvirkning af synet hos pædiatriske patienter behandlet med regimer, der indeholder IVA. Selvom andre risikofaktorer var til stede i nogle tilfælde (såsom brug af kortikosteroider, stråleeksponering), kan en mulig risiko, som kan tilskrives behandlingen med IVA, ikke udelukkes. *Baseline* og opfølgende oftalmologiske undersøgelser anbefales hos pædiatriske patienter, der påbegynder behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA (se pkt. 5.3).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der påvirker farmakokinetikken for ELX, TEZ og/eller IVA

CYP3A-induktorer

ELX, TEZ og IVA er substrater for CYP3A (IVA er et følsomt substrat for CYP3A). Samtidig anvendelse af potente CYP3A-induktorer kan føre til nedsatte eksposeringer og dermed en nedsat virkning af IVA/TEZ/ELX. Samtidig administration af IVA og rifampicin, en potent CYP3A-induktor, nedsatte arealet under kurven (AUC) for IVA signifikant med 89 %. ELX- og TEZ-eksponeringer forventes også at falde under administration sammen med potente CYP3A-induktorer. Derfor er administration sammen med potente CYP3A-induktorer ikke anbefalet (se pkt. 4.4).

Eksempler på potente CYP3A-induktorer omfatter:

- rifampicin, rifabutin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)

CYP3A-hæmmere

Administration sammen med itraconazol, en potent CYP3A-hæmmer, øgede ELX-AUC 2,8 gange og TEZ-AUC 4,0 til 4,5 gange. Ved administration sammen med itraconazol og ketoconazol steg IVA-AUC hhv. 15,6 og 8,5 gange. Dosis af IVA/TEZ/ELX og IVA bør nedsættes, når de administreres sammen med potente CYP3A-hæmmere (se tabel 2 i pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Eksempler på potente CYP3A-hæmmere omfatter:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol og voriconazol
- telithromycin og clarithromycin

Simuleringer indikerede, at administration sammen med moderate CYP3A-hæmmere fluconazol, erythromycin og verapamil kan øge ELX- og TEZ-AUC ca. 1,9 til 2,3 gange. Administration sammen med fluconazol øgede IVA-AUC 2,9 gange. Dosis af IVA/TEZ/ELX og IVA bør nedsættes, når de administreres sammen med moderate CYP3A-hæmmere (se tabel 2 i pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Eksempler på moderate CYP3A-hæmmere omfatter:

- fluconazol
- erythromycin

Administration sammen med grapefrugtjuice, som indeholder en eller flere komponenter, der i moderat grad hæmmer CYP3A, kan øge eksponeringen for ELX, TEZ og IVA. Mad eller drikkevarer, der indeholder grapefrugt, bør derfor undgås under behandlingen med IVA/TEZ/ELX og IVA (se pkt. 4.2).

Mulighed for interaktion med transportere

In vitro-studier viste, at ELX er et substrat for efflukstransporterne P-gp og brystcancerresistensprotein (BCRP), men ikke et substrat for OATP1B1 eller OATP1B3. Eksponeringen for ELX forventes ikke at påvirkes signifikant af samtidig anvendelse af P-gp- og BCRP-hæmmere på grund af den høje intrinsiske permeabilitet og en lav sandsynlighed for en intakt udskillelse.

In vitro-studier viste, at TEZ er et substrat for den organiske aniontransporter OATP1B1 og efflukstransporterne P-gp og BCRP. TEZ er ikke et substrat for OATP1B3. Eksponeringen for TEZ forventes ikke at påvirkes signifikant af samtidige hæmmere af OATP1B1, P-gp eller BCRP på grund af den høje intrinsiske permeabilitet og en lav sandsynlighed for en intakt udskillelse. Eksponeringen for M2-TEZ (en TEZ-metabolit) kan imidlertid øges af P-gp-hæmmere. Derfor skal der udvises forsigtighed, når der anvendes P-gp-hæmmere (f.eks. ciclosporin) sammen med IVA/TEZ/ELX.

In vitro-studier viste, at IVA ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller P-gp. IVA og dets metabolitter er substrater for BCRP *in vitro*. På grund af den høje intrinsiske permeabilitet og en lav sandsynlighed for en intakt udskillelse forventes samtidig administration af BCRP-hæmmere ikke at ændre eksponeringen af IVA og M1-IVA, mens eventuelle ændringer i M6-IVA-eksponeringer ikke forventes at være klinisk relevante.

Lægemidler, der påvirkes af ELX, TEZ og/eller IVA

CYP2C9-substrater

IVA kan hæmme CYP2C9. Derfor anbefales det at monitorere den internationale normaliserede ratio (INR) under administration af warfarin sammen med IVA/TEZ/ELX og IVA. Andre lægemidler, hvor eksponeringen kan være øget, omfatter glimepirid og glipizid som skal anvendes med forsigtighed.

Mulighed for interaktion med transportere

Administration af IVA eller TEZ/IVA sammen med digoxin, et følsomt P-gp-substrat, øgede digoxin-AUC 1,3 gange i overensstemmelse med svag hæmning af P-gp af IVA. Administration af IVA/TEZ/ELX og IVA kan øge den systemiske eksponering af lægemidler, der er følsomme P-gp-substrater, hvilket kan øge eller forlænge den terapeutiske virkning og bivirkningerne. Ved administration sammen med digoxin eller andre P-gp-substrater med et snævert terapeutisk indeks, såsom ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus, skal der udvises forsigtighed med passende monitorering.

ELX og M23-ELX hæmmer optagelsen af OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA øgede AUC for pitavastatin, et OATP1B1-substrat, 1,2 gange. Administration sammen med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA kan øge eksponeringen af lægemidler, der er substrater for disse transportere, såsom statiner, glyburid, nateglinid og repaglinid. Når de anvendes samtidigt med substrater for OATP1B1 eller OATP1B3, bør det ske med forsigtighed og passende overvågning. Bilirubin er et OATP1B1- og OATP1B3-substrat. I studie 445-102 blev der observeret lette forhøjelser i gennemsnitligt totalt bilirubin (op til 4,0 µmol/l ændring fra *baseline*). Dette fund er i overensstemmelse med *in vitro*-hæmningen af bilirubintransporterne OATP1B1 og OATP1B3 af ELX og M23-ELX.

ELX og IVA er hæmmere af BCRP. Administration af IVA/TEZ/ELX sammen med IVA kan øge eksponeringen for lægemidler, der er substrater for BCRP, såsom rosuvastatin. Når de anvendes sammen med substrater for BCRP, skal der monitoreres på passende vis.

Hormonel kontraception

IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA er blevet undersøgt med ethinyløstradiol/levonorgestrel, og der blev ikke påvist nogen klinisk relevant virkning på eksponeringerne af oral kontraception. Det forventes ikke, at IVA/TEZ/ELX og IVA vil påvirke virkningen af oral kontraception.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen data for den mulige påvirkning af ELX, TEZ og IVA på fertiliteten hos mennesker. TEZ havde ingen virkning på indekseværdier for fertiliteten og reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved klinisk relevante eksponeringer. ELX og IVA havde en virkning på fertiliteten hos rotter (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af ELX, TEZ eller IVA til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør IVA/TEZ/ELX undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om ELX, TEZ, IVA eller deres metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at både ELX, TEZ og IVA udskilles i mælken hos diegivende hunrotter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med IVA/TEZ/ELX skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet rapporteret svimmelhed hos patienter, der fik IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA, TEZ/IVA i kombination med IVA samt IVA som monoterapi (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever svimmelhed, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger, som patienter i alderen 12 år og derover oplevede, når de fik IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA, var hovedpine (17,3 %), diarré (12,9 %) og infektion i de øvre luftveje (11,9 %).

Alvorlige bivirkninger med udslæt blev rapporteret hos 3 (1,5 %) af patienterne behandlet med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA sammenlignet med 1 (0,5 %) på placebo.

Tabel over bivirkninger

Tabel 4 viser bivirkninger observeret med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA, TEZ/IVA i kombination med IVA og IVA som monoterapi. Bivirkningerne er anført i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for de enkelte frekvensgrupper er de alvorligste bivirkninger anført først.

Tabel 4: Bivirkninger		
MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de øvre luftveje*, nasofaryngitis	meget almindelig
	Rhinitis*, influenza*	almindelig
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi*	almindelig
Nervesystemet	Hovedpine*, svimmelhed*	meget almindelig
Øre og labrynt	Øresmerter, øregener, tinnitus, hyperæmi i trommehinden, vestibulær sygdom	almindelig
	Propper i ørerne	ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Orofaryngeale smerter, tilstoppet næse*	meget almindelig
	Rhinoré*, tilstoppede bihuler, faryngealt erytem, unormal vejrtrækning*	almindelig
	Hvæsende vejrtrækning*	ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré*, abdominalsmerter*	meget almindelig
	Kvalme, øvre abdominalsmerter*, flatulens*	almindelig
Lever og galdeveje	Transaminaseforhøjelser	meget almindelig
	Alaninaminotransferase forhøjet*, aspartataminotransferase forhøjet*	almindelig
	Lever-skade†	ikke kendt
	Forhøjet totalt bilirubin†	ikke kendt
Hud og subkutane væv	Udslæt*	meget almindelig
	Acne*, pruritus*	almindelig
Det reproduktive system og mammae	Knude i bryst	almindelig
	Brystbetændelse, gynækomasti, sygdom i brystvorter, smerter i brystvorter	ikke almindelig
Undersøgelser	Bakterier i sputum	meget almindelig
	Kreatinfosfokinase i blodet forhøjet*	almindelig
	Forhøjet blodtryk*	ikke almindelig

* Bivirkninger observeret i kliniske studier med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA.
† Leverskade (forhøjet ALAT og ASAT og totalt bilirubin) indberettet efter markedsføring med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. Dette omfattede også leversvigt, der førte til transplantation, hos en patient med eksisterende cirrose og portal hypertension. Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Sikkerhedsdata fra følgende studier svarede til sikkerhedsdataene observeret i studie 445-102.

- Et 4-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie med 107 patienter (studie 445-103).
- Et 192-ugers, åbent sikkerheds- og virkningsstudie (studie 445-105) for patienter, der overgik fra studie 445-102 og 445-103, hvor interimanalyse blev udført hos 506 patienter ved uge 96.

- Et 8-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie med 258 patienter (studie 445-104).
- Et 24-ugers, åbent studie (studie 445-106) med 66 patienter i alderen 6 år til under 12 år.
- Et 24-ugers, randomiseret, placebokontrolleret studie (studie 445-116) med 121 patienter i alderen 6 år til under 12 år.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Transaminaseforhøjelser

I studie 445-102 var forekomsten af maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) >8, >5 eller >3 x ULN 1,5 %, 2,5 % og 7,9 % hos patienter behandlet med IVA/TEZ/ELX og 1,0 %, 1,5 % og 5,5 % hos placebobehandlede patienter. Forekomsten af bivirkninger med transaminaseforhøjelser var 10,9 % hos patienter behandlet med IVA/TEZ/ELX og 4,0 % hos placebobehandlede patienter.

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af behandlingsseponering som følge af forhøjede aminotransferaser (se pkt. 4.4).

Hændelser med udslæt

I studie 445-102 var forekomsten af hændelser med udslæt (f.eks. udslæt, pruritisk udslæt) 10,9 % hos patienter, der fik IVA/TEZ/ELX, og 6,5 % hos placebobehandlede patienter. Hændelserne med udslæt var generelt lette til moderate i sværhedsgrad. Forekomsten af hændelser med udslæt opdelt efter patientens køn var 5,8 % hos mænd og 16,3 % hos kvinder af patienter, der fik IVA/TEZ/ELX, og 4,8 % hos mænd og 8,3 % hos kvinder hos placebobehandlede patienter. Hos patienter, der blev behandlet med IVA/TEZ/ELX, var forekomsten af hændelser med udslæt 20,5 % hos kvinder, der tog hormonal kontraktion, og 13,6 % hos kvinder, der ikke tog hormonal kontraktion (se pkt. 4.4).

Forhøjet kreatinfosfokinase

I studie 445-102 var forekomsten af maksimal kreatinfosfokinase >5 x ULN 10,4 % hos patienter, der fik IVA/TEZ/ELX, og 5,0 % hos placebobehandlede patienter. De observerede kreatinfosfokinaseforhøjelser var generelt forbigående og asymptomatiske, og i mange tilfælde havde patienten motioneret forud for måling. Ingen patienter, der blev behandlet med IVA/TEZ/ELX, seponerede behandlingen som følge af forhøjet kreatinfosfokinase.

Forhøjet blodtryk

I studie 445-102 var den maksimale stigning fra *baseline* i gennemsnitligt systolisk og diastolisk blodtryk hhv. 3,5 mmHg og 1,9 mmHg for patienter behandlet med IVA/TEZ/ELX (*baseline*: 113 mmHg systolisk og 69 mmHg diastolisk) og hhv. 0,9 mmHg og 0,5 mmHg for placebobehandlede patienter (*baseline*: 114 mmHg systolisk og 70 mmHg diastolisk).

Andelen af patienter, som havde systolisk blodtryk >140 mmHg eller diastolisk blodtryk >90 mmHg ved mindst 2 målinger var hhv. 5,0 % og 3,0 % hos patienter behandlet med IVA/TEZ/ELX sammenlignet med hhv. 3,5 % og 3,5 % hos placebobehandlede patienter.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsdata for IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i studie 102, 103, 104 og 106 blev evalueret hos 138 patienter fra 6 år til under 18 år. Sikkerhedsprofilen er generelt sammenlignelig for unge og voksne patienter.

I løbet af studie 445-106 hos patienter i alderen 6 år til under 12 år var forekomsten af maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) >8, >5 og >3 x ULN henholdsvis 0,0 %, 1,5 % og 10,6 %. Ingen patienter i behandling med IVA/TEZ/ELX havde transaminaseforhøjelser >3 x ULN i tilknytning til forhøjet total bilirubin >2 x ULN eller seponerede behandlingen på grund af en forhøjelse af transaminaser (se pkt. 4.4).

Andre specielle populationer

Med undtagelse af kønsforskelle i udslæt var sikkerhedsprofilen for IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA generelt ens for alle patientundergrupper, inklusive analyse efter alder, procent forventet forceret ekspiratorisk volumen i løbet af ét sekund (ppFEV₁) ved *baseline* og geografiske regioner.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosis af IVA/TEZ/ELX. Behandling af en overdosis består af generel støttebehandling, herunder monitorering af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på respirationssystemet, ATC-kode: R07AX32

Virkningsmekanisme

ELX og TEZ er CFTR-korrigerende stoffer, der binder til forskellige steder på CFTR-proteinet og har en additiv virkning i forhold til at lette den cellulære behandling og strømning af F508del-CFTR til forøgelse af mængden af CFTR-protein, der fremføres til celleoverfladen, sammenlignet med hvert af molekylerne alene. IVA potenserer kanal-åben-sandsynligheden (eller *gating*) for CFTR-proteinet på celleoverfladen.

Den kombinerede virkning af ELX, TEZ og IVA er en øget mængde og funktion af F508del-CFTR på celleoverfladen, hvilket fører til øget CFTR-aktivitet målt ved CFTR-medieret chloridtransport. Hvad angår non-F508del CFTR-varianter på den anden allel, er det ikke klarlagt, om og i så fald i hvilket omfang kombinationen af ELX, TEZ og IVA også øger mængden af disse muterede CFTR-varianter på celleoverfladen og potenserer kanal-åben-sandsynligheden (eller *gating*).

Farmakodynamisk virkning

Virkning på svedchlorid

I studie 445-102 (patienter med en *F508del*-mutation på den ene allel og en mutation på den anden allel, der enten fører til ingen produktion af et CFTR-protein eller et CFTR-protein, som ikke transporterer chlorid og ikke responderer på andre CFTR-modulatorer [IVA og TEZ/IVA] *in vitro*) blev der observeret en reduktion i svedchlorid fra *baseline* ved uge 4, som blev opretholdt i løbet af hele behandlingsperioden på 24 uger. Behandlingsforskellen for IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA sammenlignet med placebo for gennemsnitlig absolut ændring i svedchlorid fra *baseline* til og med uge 24 var -41,8 mmol/l (95 % CI: -44,4; -39,3, $P < 0,0001$).

I studie 445-103 (patienter, der var homozygote for *F508del*-mutationen) var behandlingsforskellen for IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA sammenlignet med TEZ/IVA i kombination med IVA for gennemsnitlig absolut ændring i svedchlorid fra *baseline* ved uge 4 -45,1 mmol/l (95 % CI: -50,1; -40,1, $P < 0,0001$).

I studie 445-104 (patienter, der var heterozygote for *F508del*-mutationen og en mutation på den anden allel med en *gating*-defekt eller residual CFTR-aktivitet) var den gennemsnitlige absolutte ændring i svedchlorid fra *baseline* til og med uge 8 for IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA-gruppen -22,3 mmol/l (95 % CI: -24,5; -20,2, $P < 0,0001$). Behandlingsforskellen for IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA sammenlignet med kontrolgruppen (IVA-gruppen eller TEZ/IVA i kombination med IVA-gruppen) var -23,1 mmol/l (95 % CI: -26,1; -20,1, $P < 0,0001$).

I studie 445-106 (patienter i alderen 6 år til under 12 år, der er homozygote for *F508del*-mutationen eller heterozygote for *F508del*-mutationen og en minimalfunktionsmutation) var den gennemsnitlige absolutte ændring i svedchlorid fra *baseline* (n=62) til og med uge 24 (n=60) -60,9 mmol/l (95 % CI: -63,7, -58,2)*. Den gennemsnitlige absolutte ændring i svedchlorid fra *baseline* til og med uge 12 (n=59) var -58,6 mmol/l (95 % CI: -61,1, -56,1).

* Ikke alle deltagere, der var inkluderet i analysen, havde tilgængelige data ved alle opfølgingsbesøg, især fra uge 16 og frem. Muligheden for indsamling af data i uge 24 var besværliggjort af COVID-19-pandemien. Uge 12-data var mindre påvirket af pandemien.

I studie 445-116 (patienter i alderen 6 år til under 12 år, der er heterozygote for *F508del*-mutationen og en minimalfunktionsmutation) førte behandlingen med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA til en reduktion i svedchlorid til og med uge 24 sammenlignet med placebo. Den LS-gennemsnitlige behandlingsforskel for IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA-gruppen *vs.* placebo for absolut ændring i svedchlorid fra *baseline* til og med uge 24 var -51,2 mmol/l (95 % CI: -55,3, -47,1, nominal $P < 0,0001$).

Kardiovaskulær virkning

Virkning på QT-intervallet

Ved doser på op til 2 gange den maksimale anbefalede dosis af ELX og 3 gange den maksimale anbefalede dosis af TEZ og IVA var QT/QTc-intervallet hos raske personer ikke forlænget i nogen klinisk relevant grad.

Hjertefrekvens

I studie 445-102 blev der observeret gennemsnitlige reduktioner i hjertefrekvens på 3,7 til 5,8 slag pr. minut (bpm) fra *baseline* (76 bpm) hos patienter behandlet med IVA/TEZ/ELX.

Klinisk virkning og sikkerhed

IVA/TEZ/ELX's virkning i kombination med IVA hos patienter med CF blev vist i tre fase III-studier. Inkluderede patienter i disse studier var homozygote for *F508del*-mutationen eller heterozygote for *F508del*-mutationen og en mutation med minimal function (MF), en *gating*-defekt eller residual CFTR-aktivitet på den anden allel. Ikke alle *F508del*-heterozygoter er blevet klinisk evalueret med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA.

Studie 445-102 var et 24-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter, der havde en *F508del*-mutation på den ene allel, og en MF-mutation på den anden allel. CF-patienter, som var egnede til dette studie, skulle enten have klasse I-mutationer prædiktive for, at der ikke blev dannet CFTR-proteiner (herunder *nonsense*-mutationer, *canonic splice*-mutationer og *insertion/deletion-frameshift*-mutationer, både små (≤ 3 nukleotider) og ikke små (> 3 nukleotider)) eller *missense*-mutationer, som resulterer i CFTR-protein, der ikke transporterer chlorid og ikke responderer på IVA og TEZ/IVA *in vitro*. De hyppigste alleller med minimal funktion vurderet i studiet var *G542X*, *W1282X*, *R553X* og *R1162X*, *621+1G→T*, *1717-1G→A* og *1898+1G→A*, *3659delC* og *394delTT*, *CFTRdele2,3* og *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* og *R560T*. I alt 403 patienter i alderen 12 år og ældre (gennemsnitsalder 26,2 år) blev randomiseret og doseret til at få placebo eller IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. Patienterne havde et ppFEV₁ ved screening på 40 til 90 %. Det gennemsnitlige ppFEV₁ ved *baseline* var 61,4 % (interval: 32,3 %; 97,1 %).

Studie 445-103 var et 4-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie hos patienter, der var homozygote for *F508del*-mutationen. I alt 107 patienter i alderen 12 år og ældre

(gennemsnitsalder 28,4 år) fik TEZ/IVA i kombination med IVA i løbet af en 4-ugers åben indkøringsperiode og blev herefter randomiseret og doseret til at få enten IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA eller TEZ/IVA i kombination med IVA i løbet af en 4-ugers dobbeltblindet behandlingsperiode. Patienterne havde et ppFEV₁ ved screening på 40 til 90 %. Det gennemsnitlige ppFEV₁ ved *baseline* efter indkøringsperioden var 60,9 % (interval: 35,0 %; 89,0 %).

Studie 445-104 var et 8-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie hos patienter, der var heterozygote for *F508del*-mutationen og en mutation på den anden allel med en *gating*-defekt (Gating) eller residual CFTR-aktivitet (RF). I alt 258 patienter i alderen 12 år og derover (gennemsnitsalder 37,7 år) fik enten IVA (F/Gating) eller TEZ/IVA i kombination med IVA (F/RF) i løbet af en 4-ugers åben indkøringsperiode, og de blev derefter randomiseret og doseret til enten at få IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA eller forblive på CFTR-modulatorbehandlingen, som de fik i indkøringsperioden. Patienter med F/R117H-genotypen fik IVA i indkøringsperioden. Den gennemsnitlige ppFEV₁ ved *baseline* efter indkøringsperioden var 67,6 % (interval: 29,7 %; 113,5 %).

Studie 445-106 var et 24-ugers åbent studie hos 66 patienter i alderen 6 år til under 12 år (gennemsnitsalder ved *baseline* 9,3 år), der er homozygote for *F508del*-mutationen eller heterozygote for *F508del*-mutationen og en minimalfunktionsmutation. Patienter, der vejede <30 kg ved *baseline*, fik administreret to IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletter om morgenen og én IVA 75 mg tablet om aftenen. Patienter, der vejede ≥30 kg ved *baseline*, fik administreret to IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletter om morgenen og én IVA 150 mg tablet om aftenen. Patienterne havde et ppFEV₁ ved screening på ≥40 % [gennemsnits-ppFEV₁ ved *baseline* på 88,8 % (interval: 39,0 %, 127,1 %)] og vejede ≥15 kg.

Studie 445-116 var et 24-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter i alderen 6 år til under 12 år (gennemsnitsalder ved *baseline* 9,2 år), der var heterozygote for *F508del*-mutationen og en minimalfunktionsmutation. I alt 121 patienter blev randomiseret til at få enten placebo eller IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. Patienter, som fik IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA og vejede <30 kg ved *baseline*, fik administreret to IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletter om morgenen og en IVA 75 mg tablet om aftenen. Patienter, der vejede ≥30 kg ved *baseline*, fik administreret to IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletter om morgenen og en IVA 150 mg tablet om aftenen. Patienterne havde et ppFEV₁ ved screening på ≥70 % [det gennemsnitlige ppFEV₁ ved *baseline* var 89,3 % (interval: 44,6 %; 121,8 %)], et LCI_{2,5}-resultat på ≥7,5 [det gennemsnitlige LCI_{2,5} ved *baseline* var 10,01 (interval: 6,91; 18,36)] og vejede ≥15 kg.

Patienterne i disse studier fortsatte deres behandling for CF (f.eks. bronkodilatorer, inhalerede antibiotika, dornase alfa og hypertontisk saltvand), men seponerede eventuelle tidligere CFTR-modulerende behandlinger, undtagen studielægemidler. Patienterne havde en bekræftet diagnose på CF.

Patienter, som havde lungeinfektion med organismer forbundet med et stejlere fald i lungestatus, herunder men ikke begrænset til *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus*, eller som havde en unormal leverfunktionstest ved screening (ALAT, ASAT, ALP eller GGT ≥3 x ULN eller totalt bilirubin ≥2 x ULN) blev ekskluderet. Patienterne i studie 445-102 og 445-103 var egnede til at overgå til et 96-ugers åbent forlængelsesstudie (studie 445-105). Patienterne i studie 445-104, 445-106 og 445-116 var egnede til at overgå til separate åbne forlængelsesstudier.

Studie 445-102

I studie 445-102 var det primære endepunkt den gennemsnitlige absolutte ændring i ppFEV₁ fra *baseline* til og med uge 24. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA sammenlignet med placebo førte til en statistisk signifikant forbedring i ppFEV₁ på 14,3 procentpoint (95 % CI: 12,7; 15,8, *P* < 0,0001) (tabel 5). En gennemsnitlig forbedring i ppFEV₁ blev observeret ved den første vurdering på dag 15, som varede ved i hele den 24-ugers behandlingsperiode. Der blev observeret forbedringer i ppFEV₁ uanset alder, *baseline* ppFEV₁, køn og geografisk region.

I alt 18 patienter, der fik IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA, havde ppFEV₁ <40 ved *baseline*. Sikkerhed og virkning i denne undergruppe svarede til det, der blev observeret for den samlede

population. Den gennemsnitlige behandlingsforskel for patienter behandlet med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA sammenlignet med placebobehandlede patienter for absolut ændring i ppFEV₁ til og med uge 24 i denne undergruppe var 18,4 procentpoint (95 % CI: 11,5; 25,3).

Se tabel 5 for et resumé af primære og vigtigste sekundære udfald.

Tabel 5: Primære og vigtigste sekundære virkningsanalyser, fuldstændigt analysesæt (studie 445-102)			
Analyse	Statistik	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA N = 200
Primært			
<i>Baseline</i> ppFEV ₁	Gennemsnit (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolut ændring i ppFEV ₁ fra <i>baseline</i> til og med uge 24 (procentpoint)	Behandlingsforskel (95 % CI) <i>P</i> -værdi Ændring inden for gruppen (SE)	Ikke relevant Ikke relevant -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Vigtigste sekundære			
Absolut ændring i ppFEV ₁ fra <i>baseline</i> ved uge 4 (procentpoint)	Behandlingsforskel (95 % CI) <i>P</i> -værdi Ændring inden for gruppen (SE)	Ikke relevant Ikke relevant -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Antal lungeforværringer fra <i>baseline</i> til og med uge 24*	Antal hændelser (hyppighed af hændelser pr. år [†]) Hyppighedsratio (95 % CI) <i>P</i> -værdi	113 (0,98) Ikke relevant Ikke relevant	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
<i>Baseline</i> svedchlorid (mmol/l)	Gennemsnit (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolut ændring i svedchlorid fra <i>baseline</i> til og med uge 24 (mmol/l)	Behandlingsforskel (95 % CI) <i>P</i> -værdi Ændring inden for gruppen (SE)	Ikke relevant Ikke relevant -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolut ændring i svedchlorid fra <i>baseline</i> ved uge 4 (mmol/l)	Behandlingsforskel (95 % CI) <i>P</i> -værdi Ændring inden for gruppen (SE)	Ikke relevant Ikke relevant 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
<i>Baseline</i> CFQ-R respiratorisk domænescore (point)	Gennemsnit (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolut ændring i CFQ-R respiratorisk domænescore fra <i>baseline</i> til og med uge 24 (point)	Behandlingsforskel (95 % CI) <i>P</i> -værdi Ændring inden for gruppen (SE)	Ikke relevant Ikke relevant -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolut ændring i CFQ-R respiratorisk domænescore fra <i>baseline</i> ved uge 4 (point)	Behandlingsforskel (95 % CI) <i>P</i> -værdi Ændring inden for gruppen (SE)	Ikke relevant Ikke relevant -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
<i>Baseline</i> BMI (kg/m ²)	Gennemsnit (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolut ændring i BMI fra <i>baseline</i> ved uge 24 (kg/m ²)	Behandlingsforskel (95 % CI) <i>P</i> -værdi Ændring inden for gruppen (SE)	Ikke relevant Ikke relevant 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : procent forventet forceret ekspiratorisk volumen i løbet af 1 sekund, CI: konfidensinterval, SD: standardafvigelse, SE: standardfejl, CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CF-spørgeskema - revideret), BMI: kropsmasseindeks.			
* En lungeforværring blev defineret som en ændring i antibiotisk behandling (i.v., inhaleret eller oral) som følge af 4 eller flere af 12 præspecificerede sino-pulmonale tegn/symptomer.			
† Estimeret hændelsesrate pr. år blev beregnet på basis af 48 uger pr. år.			

Studie 445-103

I studie 445-103 var det primære endepunkt gennemsnitlig absolut ændring i ppFEV₁ fra *baseline* ved uge 4 af den dobbeltblindedede behandlingsperiode. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA sammenlignet med TEZ/IVA i kombination med IVA førte til en statistisk signifikant forbedring i ppFEV₁ på 10,0 procentpoint (95 % CI: 7,4; 12,6, $P < 0,0001$) (tabel 6). Der blev observeret forbedringer i ppFEV₁ uanset alder, køn, *baseline* ppFEV₁ og geografisk region.

Se tabel 6 for et resumé af primære og vigtigste sekundære udfald i den samlede studiepopulation.

I en *post hoc*-analyse af patienter med (N = 66) og uden (N = 41) nylig anvendelse af CFTR-modulator blev der observeret en forbedring i ppFEV₁ på hhv. 7,8 procentpoint (95 % CI: 4,8; 10,8) og 13,2 procentpoint (95 % CI: 8,5; 17,9).

Tabel 6: Primære og vigtigste sekundære virkningsanalyser, fuldstændigt analysesæt (studie 445-103)			
Analyse*	Statistik	TEZ/IVA i kombination med IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA N = 55
Primært			
Baseline ppFEV ₁	Gennemsnit (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolut ændring i ppFEV ₁ fra <i>baseline</i> ved uge 4 (procentpoint)	Behandlingsforskel (95 % CI) P-værdi Ændring inden for gruppen (SE)	Ikke relevant Ikke relevant 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) $P < 0,0001$ 10,4 (0,9)
Vigtigste sekundære			
Baseline svedchlorid (mmol/l)	Gennemsnit (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolut ændring i svedchlorid fra <i>baseline</i> ved uge 4 (mmol/l)	Behandlingsforskel (95 % CI) P-værdi Ændring inden for gruppen (SE)	Ikke relevant Ikke relevant 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) $P < 0,0001$ -43,4 (1,7)
Baseline CFQ-R respiratorisk domænescore (point)	Gennemsnit (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolut ændring i CFQ-R respiratorisk domænescore fra <i>baseline</i> ved uge 4 (point)	Behandlingsforskel (95 % CI) P-værdi Ændring inden for gruppen (SE)	Ikke relevant Ikke relevant -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) $P < 0,0001$ 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : procent forventet forceret ekspiratorisk volumen i løbet af 1 sekund, CI: konfidensinterval, SD: standardafvigelse, SE: standardfejl, CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CF-spørgeskema - revideret). * <i>Baseline</i> for primære og vigtigste sekundære endepunkter er defineret som slutningen af den 4-ugers indkøringsperiode med TEZ/IVA i kombination med IVA.			

Studie 445-104

I studie 445-104 var det primære endepunkt gennemsnitlig absolut ændring inden for gruppen i ppFEV₁ fra *baseline* til og med uge 8 for IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA-gruppen. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA førte til en statistisk signifikant forbedring i ppFEV₁ fra *baseline* på 3,7 procentpoint (95 % CI: 2,8; 4,6; $P < 0,0001$) (se tabel 7). Der blev observeret en samlet forbedring i ppFEV₁, uanset alder, køn, *baseline* ppFEV₁, geografisk region og genotypegrupper (F/Gating eller F/RF).

Se tabel 7 for et resumé af primære og sekundære udfald hos den samlede studiepopulation.

I en undergruppeanalyse af patienter med en F/Gating-genotype var forskellen i behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA (N = 50) sammenlignet med IVA (N = 45) for den gennemsnitlige absolutte ændring i ppFEV₁ 5,8 procentpoint (95 % CI: 3,5; 8,0). I en

undergruppeanalyse af patienter med en F/RF-genotype var forskellen i behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA (N = 82) sammenlignet med TEZ/IVA i kombination med IVA (N = 81) for den gennemsnitlige absolutte ændring i ppFEV₁ 2,0 procentpoint (95 % CI: 0,5; 3,4). Resultaterne for undergrupperne med F/Gating- og F/RF-genotype, hvad angik forbedring i svedchlorid og CFQ-R respiratorisk domænescore, var i overensstemmelse med de samlede resultater.

Table 7: Primære og sekundære virkningsanalyser, fuldstændigt analysesæt (studie 445-104)			
Analyse*	Statistik	Kontrolgruppe[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA N = 132
Primær			
<i>Baseline</i> ppFEV ₁	Gennemsnit (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolut ændring i ppFEV ₁ fra <i>baseline</i> til og med uge 8 (procentpoint)	Ændring inden for gruppen (95 % CI) <i>P</i> -værdi	0,2 (-0,7; 1,1) Ikke relevant	3,7 (2,8; 4,6) <i>P</i> < 0,0001
Vigtigste og andre sekundære			
Absolut ændring i ppFEV ₁ fra <i>baseline</i> til og med uge 8 sammenlignet med kontrolgruppen (procentpoint)	Behandlingsforskel (95 % CI) <i>P</i> -værdi	Ikke relevant Ikke relevant	3,5 (2,2; 4,7) <i>P</i> < 0,0001
<i>Baseline</i> svedchlorid (mmol/l)	Gennemsnit (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolut ændring i svedchlorid fra <i>baseline</i> til og med uge 8 (mmol/l)	Ændring inden for gruppen (95 % CI) <i>P</i> -værdi	0,7 (-1,4; 2,8) Ikke relevant	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>P</i> < 0,0001
Absolut ændring i svedchlorid fra <i>baseline</i> til og med uge 8, sammenlignet med kontrolgruppen (mmol/l)	Behandlingsforskel (95 % CI) <i>P</i> -værdi	Ikke relevant Ikke relevant	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>P</i> < 0,0001
<i>Baseline</i> CFQ-R respiratorisk domænescore (point)	Gennemsnit (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolut ændring i CFQ-R respiratorisk domænescore fra <i>baseline</i> til og med uge 8 (point)	Ændring inden for gruppen (95 % CI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolut ændring i CFQ-R respiratorisk domænescore fra <i>baseline</i> til og med uge 8 (point) sammenlignet med kontrolgruppen	Behandlingsforskel (95 % CI)	Ikke relevant	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : procent forventet forceret ekspiratorisk volumen i løbet af 1 sekund, CI: konfidensinterval, SD: standardafvigelse, CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CF-spørgeskema - revideret). * <i>Baseline</i> for primære og sekundære endepunkter er defineret som slutningen af den 4-ugers indkøringsperiode med IVA eller TEZ/IVA i kombination med IVA. [†] IVA-gruppen eller TEZ/IVA i kombination med IVA-gruppen.			

Studie 445-105

Et igangværende, 192-ugers åbent forlængelsesstudie til evaluering af sikkerhed og virkning af langvarig behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA bliver udført hos patienter, der overgik fra studie 445-102 og 445-103. I dette åbne forlængelsesstudie fik alle patienter IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. For patienter, der overgik fra studie 445-102 (N=399) og 445-103 (N=107), blev der udført en interim virkningsanalyse, efter at de havde gennemført 96 uger i studie 445-105.

I studie 445-105 viste patienter fra kontrolarmene i hovedstudierne forbedringer i virkningsendepunkter, der stemte overens med dem, der blev observeret hos forsøgspersoner, der fik IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i hovedstudierne. Patienter fra kontrolarmene samt patienter, der fik IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i hovedstudierne, viste vedvarende forbedringer. Tabel 8 viser et resumé af de sekundære virkningsendepunkter.

Tabel 8: Studie 445-105 - Sekundær virkningsanalyse ved forlænget uge 96 (F/MF- og F/F-forsøgspersoner)

Analyse	Statistik	Studie 445-105 - forlænget* uge 96			
		Placebo i 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX i 445-102 N = 196	TEZ/IVA i 445-103 N = 52	IVA/TEZELX i 445-103 N = 55
Absolut ændring i ppFEV ₁ fra <i>baseline</i> [†] i ppFEV ₁ (procentpoint)	n LS-gennemsnit 95 % CI	161 15,2 (13,6; 16,7)	169 14,3 (12,7; 15,8)	45 12,4 (9,6; 15,1)	45 11,5 (8,8; 14,2)
Absolut ændring i svedchlorid fra <i>baseline</i> [†] (mmol/l)	n LS-gennemsnit 95 % CI	157 -48,6 (-51,3; -45,8)	166 -45,8 (-48,5; -43,0)	42 -48,3 (-53,7; -42,8)	45 -49,7 (-55,0; -44,4)
Antal PEx i løbet af den kumulative tripelkombination (TC)-virkningsperiode [‡]	Antal hændelser Estimeret hændelsesrate pr. år (95 % CI)	253 0,21 (0,17; 0,26)		53 0,21 (0,14; 0,30)	
Absolut ændring i BMI fra <i>baseline</i> [†] (kg/m ²)	n LS-gennemsnit 95 % CI	177 1,87 (1,61; 2,13)	176 1,58 (1,32; 1,84)	46 1,28 (0,80; 1,76)	49 1,50 (1,03; 1,96)
Absolut ændring i kropsvægt fra <i>baseline</i> [†] (kg)	n LS-gennemsnit 95 % CI	177 6,3 (5,5; 7,1)	176 5,3 (4,5; 6,2)	46 4,4 (3,4; 5,4)	49 5,2 (4,3; 6,2)
Absolut ændring i CFQ-R RD-score fra <i>baseline</i> [†] (point)	n LS-gennemsnit 95 % CI	187 20,1 (17,5; 22,6)	180 21,7 (19,1; 24,2)	49 15,6 (11,0; 20,1)	50 18,0 (13,6; 22,5)

ppFEV₁ = procent forventet forceret eksspiratorisk volumen i løbet af 1 sekund, PEx = pulmonal eksacerbation, BMI = kropsmasseindeks, CFQ-R RD = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain (CF-spørgeskema - revideret respiratorisk domæne), LS = least squares (mindste kvadraters), CI = konfidensinterval

* Forlænget uge 96-vindue indbefattede data fra uge 96-besøget plus data fra planlagte eller ikke-planlagte besøg, der fandt sted efter uge 96, for forsøgspersoner med manglende data ved uge 96.

[†] Baseline = baseline i hovedforsøget

[‡] For forsøgspersoner, der var randomiseret til IVA/TEZ/ELX-gruppen, indbefatter den kumulative TC-virkningsperiode data fra hovedstudierne til og med 96 ugers behandling i studie 445-105. For forsøgspersoner, der var randomiseret til placebo- eller TEZ/IVA-gruppen, indbefatter den kumulative TC-virkningsperiode kun data fra 96 ugers behandling i studie 445-105.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter i alderen 6 til <12 år

Studie 445-106

I studie 445-106 blev det primære endepunkt, sikkerhed og tolerabilitet, evalueret til og med 24 uger. Sekundære endepunkter var evaluering af farmakokinetik og virkning.

Se tabel 9 for et resumé af sekundære virkningsudfald.

Tabel 9: Sekundære virkningsanalyser, fuldstændigt analysesæt (N=66) (studie 445-106)			
Analyse	Baseline Gennemsnit (SD)	Absolut ændring til og med uge 12 inden for gruppen (95 % CI)	Absolut ændring til og med uge 24 inden for gruppen (95 % CI)*
ppFEV ₁ (procentpoint)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R respiratorisk domænescore (point)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
BMI-for-alderen z-score	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n=33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Vægt-for-alderen z-score	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n=33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Højde-for-alderen z-score	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Antal lungeforværringer [‡]	Ikke relevant	Ikke relevant	n=66 4 (0,12) [§]
LCI _{2.5}	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: standardafvigelse; CI: konfidensinterval; ppFEV₁: procent forventet forceret eksspiratorisk volumen i løbet af 1 sekund; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CF-spørgeskema - revideret); BMI: kropsmasseindeks; LCI: lungeclearanceindeks.

* Ikke alle deltagere, der var inkluderet i analysen, havde tilgængelige data ved alle opfølgingsbesøg, især fra uge 16 og frem. Muligheden for indsamling af data i uge 24 var besværliggjort af COVID-19-pandemien. Uge 12-data var mindre påvirket af pandemien.

[†] Uge 12-vurdering.

[‡] Uge 24-vurdering

^{††} En lungeforværring blev defineret som en ændring i antibiotisk behandling (i.v., inhaleret eller oral) som følge af 4 eller flere af 12 prædefinerede sino-pulmonale tegn/symptomer.

[§] Antal hændelser og estimeret hændelsesrate pr. år blev beregnet på basis af 48 uger pr. år.

Studie 445-116

I studie 445-116 førte behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA til en statistisk signifikant forbedring til og med uge 24 i det primære endepunkt (LCI_{2.5}). Den LS-gennemsnitlige behandlingsforskel for IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA-gruppen vs. placebo for den absolutte ændring i LCI_{2.5} fra *baseline* til og med uge 24 var -2,26 (95 % CI: -2,71; -1,81; $P < 0,0001$).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for ELX, TEZ og IVA er sammenlignelig mellem raske voksne personer og patienter med CF. Efter initiering af dosering en gang dagligt af ELX og TEZ og to gange dagligt af IVA når plasmakoncentrationerne af ELX, TEZ og IVA *steady-state* i løbet af ca. 7 dage for ELX, i løbet af 8 dage for TEZ og i løbet af 3-5 dage for IVA. Efter dosering med IVA/TEZ/ELX til *steady-state* er akkumuleringsforholdet ca. 3,6 for ELX, 2,8 for TEZ og 4,7 for IVA. Farmakokinetiske nøgleparametre for ELX, TEZ og IVA ved *steady-state* hos patienter med CF i alderen 12 år og ældre er vist i tabel 10.

Tabel 10: Gennemsnitlige (SD) farmakokinetiske parametre for ELX, TEZ og IVA ved *steady-state* hos patienter med CF i alderen 12 år og ældre

Dosis	Aktivt stof	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24t,ss} eller AUC _{0-12t,ss} (µg·t/ml)*
IVA 150 mg hver 12. time/TEZ 100 mg og ELX 200 mg en gang dagligt	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

SD: standardafvigelse, C_{max}: maksimale observerede koncentration, AUC_{ss}: arealet under koncentrations- vs. tidskurven ved *steady-state*.
* AUC_{0-24t} for ELX og TEZ og AUC_{0-12t} for IVA

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af ELX, når det administreres oralt i ikke-fastende tilstand, er ca. 80 %. ELX absorberes med en mediantid (interval) til maksimal koncentration (t_{max}) på ca. 6 timer (4 til 12 timer), mens median (interval) t_{max} for TEZ og IVA er hhv. ca. 3 timer (2 til 4 timer) og 4 timer (3 til 6 timer).

Eksposeringen for ELX (AUC) øges ca. 1,9 til 2,5 gange ved administration sammen med mad med et moderat fedtindhold sammenlignet med fastende tilstande. Eksposeringen for IVA øges ca. 2,5 til 4 gange ved administration sammen med fedtholdig mad sammenlignet med fastende tilstande, mens mad ikke havde nogen virkning på eksposeringen for TEZ (se pkt. 4.2).

Fordeling

ELX er >99 % bundet til plasmaproteiner, og TEZ er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner, i begge tilfælde primært til albumin. IVA er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin og også til alfa-1-syre-glykoprotein og humant gammaglobulin. Efter oral administration af IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA var gennemsnitlig (±SD) tilsyneladende fordelingsvolumen for ELX, TEZ og IVA hhv. 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) og 293 l (89,8). ELX, TEZ og IVA fordeles ikke præferentielt til humane røde blodlegemer.

Biotransformation

ELX metaboliseres i udtalt grad hos mennesker, primært af CYP3A4/5. Efter oral administration af en enkelt dosis af 200 mg ¹⁴C-ELX hos raske, mandlige frivillige var M23-ELX den eneste væsentlige metabolit i kredsløbet. M23-ELX har en styrke, som er sammenlignelig med ELX, og anses for at være farmakologisk aktiv.

TEZ metaboliseres i udtalt grad hos mennesker, primært af CYP3A4/5. Efter oral administration af en enkelt dosis af 100 mg ¹⁴C-TEZ hos raske, mandlige forsøgspersoner var M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ de tre primære TEZ-metabolitter i kredsløbet hos mennesker. M1-TEZ har en styrke, som er sammenlignelig med TEZ, og anses for at være farmakologisk aktiv. M2-TEZ er meget mindre farmakologisk aktiv end TEZ eller M1-TEZ, og M5-TEZ anses ikke for at være farmakologisk aktiv. En anden mindre væsentlig metabolit i kredsløbet, M3-TEZ, dannes ved direkte glukuronidering af TEZ.

IVA metaboliseres også i udtalt grad hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer, at IVA primært metaboliseres af CYP3A4/5. M1-IVA og M6-IVA er de to primære metabolitter af IVA hos mennesker. M1-IVA har ca. en sjettedel af IVA styrke og anses for at være farmakologisk aktiv. M6-IVA anses ikke for at være farmakologisk aktiv.

Virningen af den heterozygot CYP3A4*22-genotype på TEZ-, IVA- og ELX-eksposering er sammenlignelig med virningen af administration sammen med en svag CYP3A4-hæmmer, som ikke er klinisk relevant. En dosisjustering af TEZ, IVA eller ELX vurderes ikke nødvendig. Virningen hos

patienter med homozygot CYP3A4*22-genotype forventes at være større. Der foreligger imidlertid ingen data for sådanne patienter.

Elimination

Efter flere doseringer i ikke-fastende tilstand var gennemsnitlige (\pm SD) tilsyneladende udskillelsesværdier for ELX, TEZ og IVA ved *steady-state* hhv. 1,18 (0,29) l/t, 0,79 (0,10) l/t og 10,2 (3,13) l/t. De gennemsnitlige (SD) terminale halveringstider for ELX, TEZ og IVA efter administration af fastdosis-kombinationstabletterne med IVA/TEZ/ELX er hhv. ca. 24,7 (4,87) timer, 60,3 (15,7) timer og 13,1 (2,98) timer. Den gennemsnitlige (SD) effektive halveringstid for TEZ efter administration af fastdosis-kombinationstabletterne med IVA/TEZ/ELX er 11,9 (3,79) timer.

Efter oral administration af 14 C-ELX alene blev størstedelen af ELX (87,3 %) elimineret i fæces, primært som metabolitter.

Efter oral administration af 14 C-TEZ alene blev størstedelen af dosen (72 %) elimineret i fæces (uændret eller som M2-TEZ) og ca. 14 % blev genfundet i urinen (primært som M2-TEZ), hvilket fører til en gennemsnitlig samlet genfinding af 86 % op til 26 dage efter dosis.

Efter oral administration af 14 C-IVA alene blev størstedelen af IVA (87,8 %) elimineret i fæces efter metabolisk konvertering.

For ELX, TEZ og IVA var der en ubetydelig udskillelse af uændret lægemiddel i urinen.

Nedsat leverfunktion

ELX alene eller i kombination med TEZ og IVA er ikke blevet undersøgt hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C, score 10-15). Efter flere doser af ELX, TEZ og IVA i 10 dage havde personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) en ca. 25 % højere AUC og en 12 % højere C_{\max} for ELX, 73 % højere AUC og en 70 % højere C_{\max} for M23-ELX, 20 % højere AUC men tilsvarende C_{\max} for TEZ, 22 % lavere AUC og en 20 % lavere C_{\max} for M1-TEZ og en 1,5 gange højere AUC og en 10 % højere C_{\max} for IVA sammenlignet med raske personer med en matchende demografi. Virkningen af moderat nedsat leverfunktion på total eksponering (baseret på opsummerede værdier for ELX og dets M23-ELX-metabolit) var 36 % højere AUC og en 24 % højere C_{\max} , sammenlignet med raske personer med en matchende demografi (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Tezacaftor og ivacaftor

Efter flere doser af TEZ og IVA i 10 dage havde personer med moderat nedsat leverfunktion en ca. 36 % højere AUC og en 10 % højere C_{\max} for TEZ og en 1,5 gange højere AUC men tilsvarende C_{\max} for IVA sammenlignet med raske personer med en matchende demografi.

Ivacaftor

I et studie med IVA alene havde personer med moderat nedsat leverfunktion tilsvarende IVA C_{\max} men en ca. 2,0 gange højere IVA AUC_{0-∞} sammenlignet med raske personer med matchende demografi.

Nedsat nyrefunktion

ELX alene eller i kombination med TEZ og IVA er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion [estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) under 30 ml/min] eller hos patienter med nyresygdom i slutstadiet.

I farmakokinetiske studier hos mennesker med ELX, TEZ og IVA var der minimal elimination af ELX, TEZ og IVA i urinen (kun hhv. 0,23, 13,7 % [0,79 % som uændret lægemiddel] og 6,6 % af den totale radioaktivitet).

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse var eksponeringen af ELX hos patienter med let nedsat nyrefunktion (N = 75, eGFR 60 til under 90 ml/min) sammenlignelig med eksponeringen hos personer med normal nyrefunktion (N = 341, eGFR 90 ml/min eller mere).

En populationsfarmakokinetisk analyse udført hos 817 patienter, der fik administreret TEZ alene eller i kombination med IVA i fase II- eller fase III-studier, indikerede, at let nedsat nyrefunktion (N = 172, eGFR 60 til under 90 ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion (N = 8, eGFR 30 til under 60 ml/min) ikke påvirkede clearance af TEZ i signifikant grad (se pkt. 4.2 og 4.4).

Køn

De farmakokinetiske parametre for ELX (244 mænd sammenlignet med 174 kvinder), TEZ og IVA er sammenlignelige for mænd og kvinder.

Race

Racen havde ingen klinisk betydningsfuld virkning på eksponeringen for ELX baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse hos hvide (N = 373) og ikke-hvide (N = 45). De ikke-hvide racer bestod af 30 sorte eller afroamerikanere, 1 med en baggrund med flere racer og 14 med andre etniske baggrunde (ingen asiater).

Meget begrænsede farmakokinetiske data indikerer en sammenlignelig eksponering for TEZ hos hvide (N = 652) og ikke-hvide (N = 8). Ikke-hvide racer bestod af 5 sorte eller afroamerikanere og 3 indfødte fra Hawaii eller andre Stillehavsøer.

Racen havde ingen klinisk betydningsfuld virkning på farmakokinetikken for IVA hos hvide (N = 379) og ikke-hvide (N = 29) baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse. Ikke-hvide racer bestod af 27 afroamerikanere og 2 asiater.

Ældre

Kliniske studier med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og derover til at bestemme, om responset hos disse patienter er forskelligt fra yngre voksne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

Eksponeringer for ELX, TEZ og IVA, der er observeret i fase III-studier og bestemt ved populationsfarmakokinetisk analyse, vises pr. aldersgruppe i tabel 11. Eksponeringer for ELX, TEZ og IVA hos patienter i alderen 6 år til under 18 år er inden for det interval, der er observeret for patienter i alderen 18 år og derover.

Tabel 11. Gennemsnitlig (SD) eksponering for ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ og IVA observeret ved steady state pr. aldersgruppe og administreret dosis						
Alders/vægt-gruppe	Dosis	ELX AUC_{0-24t,ss} (µg·t/ml)	M23-ELX AUC_{0-24t,ss} (µg·t/ml)	TEZ AUC_{0-24t,ss} (µg·t/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24t,ss} (µg·t/ml)	IVA AUC_{0-12t,ss} (µg·t/ml)
Patienter i alderen 6 til <12 år, <30 kg (N = 36)	IVA 75 mg hver 12. time/ TEZ 50 mg én gang dagligt/ ELX 100 mg én gang dagligt	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Patienter i alderen 6 til <12 år, ≥30 kg (N = 30)	IVA 150 mg hver 12. time/ TEZ 100 mg én gang dagligt/ ELX 200 mg én gang dagligt	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Unge patienter (12 til <18 år) (N = 72)	IVA 150 mg hver 12. time/ TEZ 100 mg én gang dagligt/ ELX 200 mg én gang dagligt	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Voksne patienter (≥18 år) (N = 179)	IVA 150 mg hver 12. time/ TEZ 100 mg én gang dagligt/ ELX 200 mg én gang dagligt	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: standardafvigelse, AUC_{ss}: arealet under koncentration vs. tid-kurven ved *steady-state*.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Elexacaftor

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Fertilitet og drægtighed

Niveauet for ingen observerede bivirkninger (*no observed adverse effect level*, NOAEL) for fertilitetsfund var 55 mg/kg/dag (2 gange den maksimale anbefalede humane dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) baseret på summen af AUC'er for ELX og dets metabolit) hos hanrotter og 25 mg/kg/dag (4 gange MRHD baseret på summen af AUC'er for ELX og dets metabolit) hos hunrotter. Hos rotter, der fik doser, som overskrider den maksimale tolererede dosis (MTD), korrelerede degeneration og atrofi af tubuli seminiferi med oligo-/aspermi og celledøds i epididymider. Hos hunde blev der i testiklerne hos hanner, der fik administreret 14 mg/kg/dag ELX (15 gange MRHD baseret på summen af AUC'er for ELX og dets metabolit), observeret minimal eller let bilateral degeneration/atrofi i tubuli seminiferi, som ikke fortog sig i rekonvalescensperioden, men imidlertid uden yderligere følgevirkninger. Relevansen af disse fund hos mennesker er ukendt.

ELX var ikke teratogent hos rotter ved 40 mg/kg/dag og ved 125 mg/kg/dag hos kaniner (hhv. ca. 9 og 4 gange MRHD baseret på summen af AUC'er for ELX og dets metabolitter [for rotter] og AUC for ELX [for kaniner]), hvor de udviklingsmæssige fund var begrænset til en lavere gennemsnitlig føtal legemsvægt på ≥25 mg/kg/dag.

Der blev observeret placentalt overførsel af ELX hos drægtige rotter.

Tezacaftor

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev observeret placentar overførsel af TEZ hos drægtige rotter.

Toksicitetsstudier hos unge rotter, der blev eksponeret dag 7 til 35 postnalt (PND 7-35), viste mortalitet og moribund tilstand ved selv lave doser. Resultaterne var dosisrelaterede og generelt sværere, når dosering med tezacaftor blev initieret tidligere i den postnatale periode. Eksponering hos rotter fra PND 21-49 viste ikke toksicitet ved den højeste dosis, som var ca. to gange den tilsigtede humane eksponering. Tezacaftor og dets metabolit, M1-TEZ, er substrater for P-glycoprotein. Lavere aktivitetsniveauer af P-glycoprotein i hjernen hos yngre rotter medførte højere niveauer af tezacaftor og M1-TEZ i hjernen. Disse resultater er ikke relevante for den indicerede pædiatriske population, 6 til 11 år, hos hvem aktiviteten af P-glycoprotein svarer til de niveauer, der observeres hos voksne.

Ivacaftor

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Fertilitet og drægtighed

NOAEL for fertilitetsfund var 100 mg/kg/dag (5 gange MRHD baseret på summen af AUC'er for IVA og dets metabolitter) hos hanrotter og 100 mg/kg/dag (3 gange MRHD baseret på summen af AUC'er for IVA og dets metabolitter) hos hunrotter.

I det præ- og postnatale forsøg reducerede IVA overlevelsesh- og laktationsindekser og forårsagede en reduktion i kropsvægten af afkommet. NOAEL for levedygtighed og vækst af afkommet giver et eksponeringsniveau på ca. 3 gange den systemiske eksponering for IVA og metabolitter heraf hos voksne mennesker ved MRHD. Der blev observeret en placentar overførsel af IVA hos drægtige rotter og kaniner.

Forsøg med unge dyr

Der blev observeret fund af katarakt hos unge rotter doseret fra postnatal dag 7 til og med dag 35 ved eksponeringsniveauer for IVA på 0,21 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) baseret på systemisk eksponering af IVA og metabolitter heraf. Dette fund er ikke blevet observeret hos fostre fra hunrotter behandlet med IVA på gestationsdag 7 til dag 17, hos rotteafkom eksponeret for IVA via diegivning op til postnataldag 20, hos 7 uger gamle rotter eller hos 3,5 til 5 måneder gamle hunde behandlet med IVA. Den mulige relevans af disse fund for mennesker er ukendt (se pkt. 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Kombinationstoksicitetsforsøg med gentagne doser hos rotter og hunde, der involverede administration af ELX, TEZ og IVA for at vurdere muligheden for additiv og/eller synergistisk toksicitet, medførte ikke uventede toksiciteter eller interaktioner. Muligheden for synergistisk toksicitet for reproduktion hos hanner er ikke blevet vurderet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne

Hypromellose (E464)
Hypromelloseacetatsuccinat
Natriumlaurilsulfat (E487)
Croscarmellosematrium (E468)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))
Magnesiumstearat (E470b)

Tabletfilmovertræk

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

2 år

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blister bestående af PCTFE (polychlorotrifluorethylen)-film lamineret til PVC (polyvinylchlorid)-film og forsejlet med et blisterfolielag.

Pakningsstørrelse med 56 tabletter (4 blisterkort, hver med 14 tabletter).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Storbritannien (Nordirland)

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor, 50 mg elexacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tag tabletterne med fedtholdig mad.

Du kan begynde at tage Kaftrio på en vilkårlig ugedag.

Åbn

Indsæt flig nedenfor for at lukke

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1468/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kaftrio 37,5/25/50 tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor, 50 mg elexacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tag tabletterne med fedtholdig mad.

Du kan begynde at tage Kaftrio på en vilkårlig ugedag.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1468/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletter
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor, 100 mg elexacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tag tabletterne med fedtholdig mad.

Du kan begynde at tage Kaftrio på en vilkårlig ugedag.

Åbn

Indsæt flig nedenfor for at lukke

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1468/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kaftrio 75/50/100 tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor, 100 mg elexacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tag tabletterne med fedtholdig mad.

Du kan begynde at tage Kaftrio på en vilkårlig ugedag.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1468/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletter
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kaftrio
3. Sådan skal du tage Kaftrio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kaftrio indeholder tre aktive stoffer: ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor. Lægemidlet hjælper lungecellerne med at virke bedre hos nogle patienter med cystisk fibrose (CF). CF er en arvelig sygdom, hvor lungerne og fordøjelsessystemet kan blive fyldt med tykt, klæbrigt slim.

Kaftrio, der tages sammen med ivacaftor, er til **patienter i alderen 6 år og derover, som har CF med mindst én F508del-mutation** i *CFTR* (cystisk fibrose-transmembran konduktansregulator)-genet. Kaftrio er beregnet til at være en langtidsbehandling.

Kaftrio virker på et protein kaldet CFTR. Proteinet er beskadiget hos nogle personer med CF, hvis de har en mutation i *CFTR*-genet.

Kaftrio tages normalt sammen med et andet lægemiddel, ivacaftor. Ivacaftor får proteinet til at virke bedre, mens tezacaftor og elexacaftor øger mængden af protein på celleoverfladen.

Kaftrio (der tages sammen med ivacaftor) hjælper på din vejrtrækning ved at forbedre din lungefunktion. Du kan også bemærke, at du ikke så ofte bliver syg, eller at du måske lettere tager på i vægt.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kaftrio

Tag ikke Kaftrio:

- Hvis du er allergisk over for ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kaftrio (angivet i punkt 6).

Kontakt lægen og tag ikke tabletterne, hvis dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

- **Kontakt lægen, hvis du har leverproblemer** eller har haft det tidligere. Det kan være nødvendigt for lægen at justere din dosis.
- Lægen vil tage nogle **blodprøver for at kontrollere din lever** før og under behandlingen med Kaftrio, især hvis dine blodprøver tidligere har vist høje leverenzzymer. Leverenzzymer i blodet kan blive forhøjet hos patienter, der får Kaftrio.

Fortæl det straks til lægen, hvis du har symptomer på leverproblemer. Disse er anført i punkt 4.

- **Kontakt lægen, hvis du har nyreproblemer**, eller du har haft det tidligere.
- **Kontakt lægen**, før du begynder behandlingen med Kaftrio, hvis du har fået et **organtransplantat**.
- **Kontakt lægen**, hvis du bruger hormonel prævention – for eksempel kvinder, der bruger p-piller. Det kan betyde, at det er mere sandsynligt, at du får et udslæt, når du tager Kaftrio.
- **Lægen kan udføre øjenundersøgelser** før og under behandlingen med Kaftrio. Uklarhed af linsen i øjet (grå stær) uden nogen påvirkning af synet er forekommet hos nogle børn og unge, der har fået denne behandling.

Børn under 6 år

Undlad at give dette lægemiddel til børn under 6 år, da det er ukendt, om Kaftrio er sikkert og effektivt til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Kaftrio

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Nogle lægemidler kan påvirke den måde, Kaftrio virker på, eller kan gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager et eller flere af de nedenfor angivne lægemidler. Lægen kan ændre dosis af et af lægemidlerne, hvis du tager et eller flere af disse.

- **Antimykotika** (anvendes til behandling af svampeinfektioner). Disse omfatter fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol og voriconazol.
- **Antibiotika** (anvendes til behandling af bakterieinfektioner). Disse omfatter clarithromycin, erythromycin, rifampicin, rifabutin og telithromycin.
- **Epilepsimedicin** (anvendes til behandling af epileptiske anfald eller krampeanfald). Disse omfatter carbamazepin, phenobarbital og phenytoin.
- **Naturlægemidler**. Disse omfatter prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*).
- **Immunsupprimerende midler** (anvendes efter en organtransplantation). Disse omfatter ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus.
- **Hjerteglykosider** (anvendes til behandling af nogle hjerteproblemer). Disse omfatter digoxin.
- **Antikoagulantia** (anvendes til at forhindre blodpropper). Disse omfatter warfarin.
- **Medicin mod sukkersyge**. Disse omfatter glimepirid, glipizid, glyburid, nateglinid og repaglinid.
- **Medicin til sænkning af kolesterol i blodet**. Disse omfatter pitavastatin og rosuvastatin.
- **Medicin til sænkning af blodtrykket**. Disse omfatter verapamil.

Brug af Kaftrio sammen med mad og drikke

Undgå mad eller drikkevarer, der indeholder grapefrugt, i løbet af behandlingen, da de kan øge bivirkningerne af Kaftrio ved at øge mængden af Kaftrio i blodet.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, **skal du spørge din læge til råds**, før du tager dette lægemiddel.

- **Graviditet:** Det kan være bedst at undgå at anvende dette lægemiddel under graviditet. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, hvad der er det bedste for dig og dit barn.
- **Amning:** Det er ukendt, om ivacaftor, tezacaftor eller elexacaftor udskilles i modermælk. Din læge vil afveje fordelene ved amning for din baby i forhold til de terapeutiske fordele for dig for at hjælpe dig med at beslutte, om du skal stoppe med at amme eller stoppe behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kaftrio kan gøre dig svimmel. Hvis du føler dig svimmel, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, medmindre du ikke er påvirket.

Kaftrio indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Kaftrio

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din læge vil bestemme den korrekte dosis til dig.

Kaftrio tages normalt sammen med ivacaftor.

Anbefalet dosis til patienter i alderen 6 år og derover

Alder	Morgendosis	Aftendosis
6 til <12 år med en vægt på <30 kg	2 tabletter med ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	1 tablet med ivacaftor 75 mg
6 til <12 år med en vægt på ≥30 kg	2 tabletter med ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 tablet med ivacaftor 150 mg
≥12 år	2 tabletter med ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 tablet med ivacaftor 150 mg

Tag morgen- og aftentabletterne med ca. 12 timers mellemrum.

Tabletterne er til oral anvendelse.

Tag både Kaftrio- og ivacaftortabletterne sammen med fedtholdig mad. Fedtholdige måltider og snacks er mad, der laves med smør eller olie eller indeholder æg. Anden fedtholdig mad er:

- ost, sødmælk, sødmælksprodukter, yoghurt, chokolade
- kød, fed fisk
- avocado, hummus, sojabaserede produkter (tofu)
- nødder, fedtholdige energibarer eller -drikke

Undgå mad og drikkevarer, der indeholder grapefrugt, mens du tager Kaftrio. Se *Brug af Kaftrio sammen med mad og drikke* i punkt 2 for flere oplysninger.

Slug tabletterne hele. Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles, før de sluges.

Du skal fortsætte med alle dine andre lægemidler, medmindre lægen fortæller dig, at du skal holde op.

Hvis du har leverproblemer, enten moderate eller svære, kan din læge reducere dosis af dine tabletter eller beslutte at stoppe behandling med Kaftrio. Se også *Advarsler og forsigtighedsregler* i punkt 2.

Hvis du har taget for meget Kaftrio

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for rådgivning. Hvis det er muligt, skal du medbringe din medicin og denne indlægseddél. Du kan få bivirkninger, herunder de bivirkninger, som nævnes i punkt 4 nedenfor.

Hvis du har glemt at tage Kaftrio

Hvis du har glemt en dosis, skal du beregne, hvor lang tid der er gået, siden dosen, du glemte.

- Hvis der er gået **under 6 timer**, siden du glemte en dosis, enten morgen eller aften, skal du tage den/ de glemte tablet(ter) så hurtigt som muligt og herefter vende tilbage til dit normale regime.
- Hvis der er gået **over 6 timer**:
 - **Hvis du har glemt en morgen-dosis** af Kaftrio, skal du tage den så snart, du kommer i tanke om det. Undlad at tage aften-dosen af ivacaftor. Tag den næste morgen-dosis på det sædvanlige tidspunkt.
 - **Hvis du har glemt en aften-dosis** af ivacaftor, skal du ikke tage den glemte dosis. Vent til den næste dag, og tag morgen-dosen af Kaftrio-tabletter som normalt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte tabletter.

Hvis du holder op med at tage Kaftrio

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal fortsætte med at tage Kaftrio. Det er vigtigt at tage dette lægemiddel regelmæssigt. Du må ikke ændre noget, medmindre din læge fortæller dig det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Mulige tegn på leverproblemer

Leverskade og forværret leverfunktion hos personer med svær leversygdom. Den forværrede leverfunktion kan være alvorlig og kan kræve transplantation.

Forhøjede leverenzymmer i blodet er almindeligt hos patienter med CF. Dette kan være tegn på leverproblemer:

- smerter eller ubehag i den øvre højre del af maven
- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene
- appetitløshed
- kvalme eller opkastning
- mørk urin

Fortæl det straks til lægen, hvis du har et eller flere af disse symptomer.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- udslæt (mere almindeligt hos kvinder end hos mænd)

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et udslæt.

Andre bivirkninger observeret med Kaftrio:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- svimmelhed
- infektion i de øvre luftveje (forkølelse)
- orofaryngeale smerter (ondt i halsen)
- tilstoppet næse
- mavesmerter
- diarré
- forhøjede leverenzymmer (tegn på belastning af leveren)
- ændrede bakterietyper i slim

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- influenza
- unormal vejrtrækning (stakåndethed eller vejrtrækningsbesvær)
- lavt blodsukker (hypoglykæmi)
- løbende næse
- bihuleproblemer (tilstoppede bihuler)
- rødme eller ømhed i halsen
- øreproblemer: ørepine eller -gener, ringen for ørerne, betændt trommehinde
- snurrende fornemmelse (forstyrrelse i det indre øre)
- luftafgang fra tarmen (flatulens)
- uren hud (acne)
- kløende hud
- knude i brystet
- kvalme
- forhøjet kreatinphosphokinase (tegn på muskelnedbrydning) observeret i blodprøver

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- bryst- og brystvorte problemer: betændelse, smerter
- forstørret bryst hos mænd
- forhøjet blodtryk
- hvæsende vejrtrækning
- propper i ørerne

Hos unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Bivirkningerne hos unge svarer til bivirkningerne observeret hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre æske og på blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kaftrio indeholder:

- Aktive stoffer: ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor og 50 mg elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor og 100 mg elexacaftor.

- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkerne: Hypromellose (E464), hypromelloseacetatsuccinat, natriumlaurilsulfat (E487), croscarmellosenatrium (E468), mikrokrystallinsk cellulose (E460(i)) og magnesiumstearat (E470b).
 - Tabletfilmovertræk: Hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titandioxid (E171), talcum (E553b), gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).

Se til sidst i punkt 2 for vigtige oplysninger om Kaftrios indhold.

Udseende og pakningsstørrelser

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmovertrukne tabletter er lyseorange, kapselformede tabletter, der er præget med "T50" på den ene side og glatte på den anden side.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter er orange, kapselformede tabletter, der er præget med "T100" på den ene side og glatte på den anden side.

Kaftrio fås i pakningsstørrelse med 56 tabletter (4 blisterkort med hver 14 tabletter).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Storbritannien (Nordirland)

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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/Τηf/Σίμι/Τηλ/Ρυh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.