

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 37,5 mg ivakaftor (ivacaftor), 25 mg tezakaftor (tezacaftor) og 50 mg eleksakaftor (elexacaftor).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg ivakaftor (ivacaftor), 50 mg tezakaftor (tezacaftor) og 100 mg eleksakaftor (elexacaftor).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

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

Lys oransje, kapselformet tablett preget med "T50" på den ene siden og blank på den andre siden (mål 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte

Oransje, kapselformet tablett preget med "T100" på den ene siden og blank på den andre siden (mål 7,9 mm x 15,5 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Kaftrio er indisert i et kombinasjonsregime med ivakaftor til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter fra 6 års alder som har minst én *F508del*-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (*CFTR*)-genet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kaftrio skal kun forskrives av helsepersonell med erfaring innen behandling av CF. Dersom pasientens genotype er ukjent, bør det foretas en nøyaktig og validert genotypingsmetode for å bekrefte tilstedeværelse av minst én *F508del*-mutasjon ved genotyping (se pkt. 5.1).

Dosering

Voksne og pediatriske pasienter fra 6 års alder skal doseres i henhold til tabell 1.

| Alder/vekt | Morgendose | Kveldsdose |
|---------------------------|--|---------------------------------|
| 6 til < 12 år, < 30 kg | To tabletter, hver med ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg | Én tablett med ivakaftor 75 mg |
| 6 til < 12 år, ≥ 30 kg | To tabletter, hver med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg | Én tablett med ivakaftor 150 mg |
| ≥ 12 år | To tabletter, hver med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg | Én tablett med ivakaftor 150 mg |

Morgen- og kveldsdosen skal tas med ca. 12 timers mellomrom, sammen med fettholdig mat (se Administrasjonsmåte).

Glemt dose

Dersom det er gått 6 timer eller mindre fra morgen- eller kveldsdosen ble glemt, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig og deretter fortsette med opprinnelig doseringsplan.

Dersom det er gått mer enn 6 timer fra:

- morgendosen ble glemt, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig, og ikke ta kveldsdosen. Neste fastsatte morgendose skal tas til vanlig tid.
- kveldsdosen ble glemt, skal pasienten ikke ta den glemte dosen. Neste fastsatte morgendose skal tas til vanlig tid.

Morgen- og kveldsdosen skal ikke tas på samme tid.

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere

Ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (f.eks. flukonazol, erytromycin, verapamil) eller sterke CYP3A-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin og klaritromycin), bør dosen reduseres som i tabell 2 (se pkt. 4.4 og 4.5).

| Moderate CYP3A-hemmere | | | | |
|---|--------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|
| | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 | Dag 4* |
| Morgen dose | To IVA/TEZ/ELX-tabletter | Én IVA-tablett | To IVA/TEZ/ELX-tabletter | Én IVA-tablett |
| Kveldsdose [†] | Ingen dose | | | |
| * Fortsett dosering med to IVA/TEZ/ELX-tabletter og én IVA-tablett annenhver dag. [†] Kveldsdosen av IVA-tabletten skal ikke tas. | | | | |
| Sterke CYP3A-hemmere | | | | |
| | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 | Dag 4 [‡] |
| Morgen dose | To IVA/TEZ/ELX-tabletter | Ingen dose | Ingen dose | To IVA/TEZ/ELX-tabletter |
| Kveldsdose [†] | Ingen dose | | | |
| [‡] Fortsett dosering med to IVA/TEZ/ELX-tabletter to ganger i uken, med ca. 3 til 4 dagers mellomrom. [†] Kveldsdosen av IVA-tabletten skal ikke tas. | | | | |

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er anbefalt for den eldre pasientpopulasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Behandling av pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) er ikke anbefalt. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon skal bruk av Kaftrio kun vurderes dersom det foreligger et klart medisinsk behov og nytten forventes å oppveie risikoen. Dersom det brukes, skal det brukes med forsiktighet med en redusert dose (se tabell 3).

Det har ikke blitt utført studier hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), men eksponeringen forventes å være høyere enn hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke behandles med Kaftrio.

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) nedsatt leverfunksjon (se tabell 3) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

| | Lett (Child-Pugh klasse A) | Moderat (Child-Pugh klasse B)* | Alvorlig (Child-Pugh klasse C) |
|---------------|--|--|---------------------------------------|
| Morgen | Ingen dosejustering (to IVA/TEZ/ELX-tabletter) | Bruk ikke anbefalt* Dersom det brukes: veksle mellom to IVA/TEZ/ELX-tabletter og én IVA/TEZ/ELX-tablett annenhver dag | Bør ikke brukes |
| Kveld | Ingen dosejustering (én IVA-tablett) | Ingen IVA-tablett | Bør ikke brukes |

* Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon skal bruk av IVA/TEZ/ELX kun vurderes dersom det foreligger et klart medisinsk behov, og nytten forventes å oppveie risikoen.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Kaftrio i kombinasjon med ivakaftor hos barn under 6 år har ikke ennå blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Pasientene bør instrueres om å svelge tablettene hele. Tablettene skal ikke tygges, knuses eller deles før svelging fordi det ikke foreligger tilgjengelige kliniske data for å støtte andre administrasjonsmåter; tygging eller knusing av tablettene anbefales ikke.

Kaftrio tabletter bør tas sammen med fettholdig mat. Eksempler på måltider og mellommåltider som inneholder fett, er de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg, ost, nøtter, helmelk eller kjøtt (se pkt. 5.2).

Mat eller drikke som inneholder grapefrukt bør unngås under behandling med Kaftrio (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forhøyede transaminaser og leverskade

Hos en pasient med cirrhose og portal hypertensjon, har leversvikt som medførte transplantasjon blitt rapportert ved behandling med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor (IVA/TEZ/ELX) i kombinasjon med ivakaftor. IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA skal brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende avansert leversykdom (f.eks. cirrhose, portal hypertensjon), og kun dersom fordelene forventes å oppveie risikoene. Dersom det brukes hos disse pasientene, skal de overvåkes nøye etter behandlingsstart (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Forhøyede transaminaser er vanlig hos pasienter med CF, og er observert hos noen pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA. Hos pasienter som tar IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA har disse økningene noen ganger vært forbundet med samtidige økninger i total bilirubin. Kontroll av transaminaser (ALAT og ASAT) og total bilirubin anbefales hos alle pasienter før oppstart av behandling, hver 3. måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos pasienter med en anamnese med leversykdom eller transaminaseøkninger, bør hyppigere kontroll overveies. Ved ALAT eller ASAT > 5 x øvre normalgrense [ULN], eller ALAT eller ASAT > 3 x ULN og bilirubin > 2 x ULN, bør doseringen avbrytes og laboratorieprøver overvåkes nøye til forstyrrelsen opphører. Etter opphør av transaminaseøkninger bør nytte og risiko ved å gjenoppta behandlingen overveies (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Behandling av pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon er ikke anbefalt. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon skal bruk av IVA/TEZ/ELX kun vurderes dersom det foreligger et klart medisinsk behov, og nytten forventes å oppveie risikoen. Dersom det brukes, skal det brukes med forsiktighet med en redusert dose (se tabell 3). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke behandles med IVA/TEZ/ELX (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon / terminal nyresykdom, og derfor anbefales forsiktighet hos denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter etter organtransplantasjon

IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA er ikke undersøkt hos pasienter med CF som har fått organtransplantasjon. Bruk hos transplanterte pasienter er derfor ikke anbefalt. Se pkt. 4.5 for interaksjoner med vanlig brukte immunsuppressiver.

Utslett

Insidensen av utslett var høyere hos kvinner enn hos menn, spesielt hos kvinner som brukte hormonelle antikonsepsjonsmidler. Det kan ikke utelukkes at hormonelle antikonsepsjonsmidler kan bidra til forekomst av utslett. Hos pasienter som tar hormonelle antikonsepsjonsmidler og utvikler utslett, skal det vurderes å avbryte behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA og hormonelle antikonsepsjonsmidler. Etter opphør av utslett skal det vurderes å gjenoppta behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA uten hormonelle antikonsepsjonsmidler hvis aktuelt. Dersom utslettet ikke kommer tilbake, kan det vurderes å gjenoppta bruk av hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt. 4.8).

Eldre populasjon

Kliniske studier av IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA inkluderte ikke tilstrekkelig antall pasienter fra 65 års alder til å fastslå om responsen hos disse pasientene er forskjellig fra den hos

yngre voksne. Doseanbefalinger er basert på den farmakokinetiske profilen og erfaring fra studier med tezakaftor/ivakaftor i kombinasjon med ivakaftor, samt monoterapi med ivakaftor (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaksjoner med legemidler

CYP3A-induktorer

IVA-eksponeringen reduseres signifikant og ELX- og TEZ-eksponeringen forventes å reduseres ved samtidig bruk av CYP3A-induktorer, noe som kan føre til nedsatt effekt av IVA/TEZ/ELX og IVA. Derfor er samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

CYP3A-hemmere

ELX-, TEZ- og IVA-eksponeringen øker ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere. Dosen av IVA/TEZ/ELX og IVA må justeres ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5 og tabell 2 i pkt. 4.2).

Katarakter

Tilfeller av ikke-medfødt uklar linse uten synspåvirkning er rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med IVA-holdige regimer. Selv om det forelå andre risikofaktorer i noen av tilfellene (som bruk av kortikosteroider, eksponering for stråling), kan en mulig risiko knyttet til behandling med IVA ikke utelukkes. Øyeundersøkelser før og under behandling anbefales hos pediatriske pasienter som begynner med behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA (se pkt. 5.3).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker farmakokinetikken til ELX, TEZ og/eller IVA

CYP3A-induktorer

ELX, TEZ og IVA er CYP3A-substrater (IVA er et sensitivt CYP3A-substrat). Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer kan medføre redusert eksponering og dermed redusert effekt av IVA/TEZ/ELX. Samtidig bruk av IVA og rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, reduserte IVAs areal under kurven (AUC) signifikant med 89 %. Det forventes også at ELX- og TEZ-eksponeringen reduseres ved samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer, og derfor er samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Eksempler på sterke CYP3A-induktorer er:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt (*Hypericum perforatum*)

CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av itraconazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte ELXs AUC 2,8 ganger og TEZs AUC 4,0 til 4,5 ganger. Ved samtidig bruk av itraconazol og ketokonazol økte IVAs AUC henholdsvis 15,6 ganger og 8,5 ganger. Dosen av IVA/TEZ/ELX og IVA bør reduseres ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (se tabell 2 i pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Eksempler på sterke CYP3A-hemmere er:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol og vorikonazol
- telitromycin og klaritromycin

Simuleringer har indikert at samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere, som flukonazol, erytromycin og verapamil, kan øke ELXs og TEZs AUC ca. 1,9 til 2,3 ganger. Samtidig bruk av

flukonazol økte IVAs AUC 2,9 ganger. Dosen av IVA/TEZ/ELX og IVA bør reduseres ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (se tabell 2 i pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Eksempler på moderate CYP3A-hemmere er:

- flukonazol
- erytromycin

Samtidig bruk av grapefruktjuice, som har ett eller flere innholdsstoffer som hemmer CYP3A moderat, kan øke ELX-, TEZ- og IVA-eksponeringen. Mat eller drikke som inneholder grapefrukt bør unngås under behandling med IVA/TEZ/ELX og IVA (se pkt. 4.2).

Mulighet for interaksjon med transportproteiner

In vitro-studier har vist at ELX er et substrat for efflukstransportproteinene P-gp og brystkrefresistensprotein (BCRP), men ikke et substrat for OATP1B1 og OATP1B3. Det forventes ikke at ELXs eksponering påvirkes signifikant ved samtidig bruk av P-gp- eller BCRP-hemmere, grunnet dets høye permeabilitet og lave sannsynlighet for å bli utskilt intakt.

In vitro-studier har vist at TEZ er et substrat for opptakstransportprotein OATP1B1 og efflukstransportproteinene P-gp og BCRP. TEZ er ikke et substrat for OATP1B3. Det forventes ikke at TEZs eksponering påvirkes signifikant ved samtidig bruk av hemmere av OATP1B1, P-gp eller BCRP, grunnet dets høye permeabilitet og lave sannsynlighet for å bli utskilt intakt. Eksponeringen av M2-TEZ (en TEZ-metabolitt) kan imidlertid økes av P-gp-hemmere. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av P-gp-hemmere (f.eks. ciklosporin) sammen med IVA/TEZ/ELX.

In vitro-studier har vist at IVA ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller P-gp. IVA og dets metabolitter er substrater for BCRP *in vitro*. Grunnet dets høye permeabilitet og lav sannsynlighet for at det utskilles intakt, forventes ikke samtidig bruk av BCRP-hemmere å påvirke eksponeringen av IVA og M1-IVA. Eventuelle endringer i eksponeringen av M6-IVA forventes ikke å være klinisk relevante.

Legemidler som påvirkes av ELX, TEZ og/eller IVA

CYP2C9-substrater

IVA kan hemme CYP2C9. Overvåking av internasjonal normalisert ratio (INR) ved bruk av warfarin samtidig med IVA/TEZ/ELX og IVA er derfor anbefalt. Andre legemidler hvor eksponeringen kan øke, er glimepirid og glipizid. Disse legemidlene skal brukes med forsiktighet.

Mulighet for interaksjon med transportproteiner

Samtidig bruk av IVA eller TEZ/IVA og digoksin, et sensitivt P-gp-substrat, økte digoksins AUC 1,3 ganger, sammenfallende med IVAs svake hemming av P-gp. Bruk av IVA/TEZ/ELX og IVA kan øke systemisk eksponering for legemidler som er sensitive P-gp-substrater, noe som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Når det brukes samtidig med digoksin eller andre P-gp-substrater med smal terapeutisk indeks, slik som ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus, bør det utvises forsiktighet med relevant overvåking.

ELX og M23-ELX hemmer OATP1B1- og OATP1B3-opptak *in vitro*. TEZ/IVA økte AUC for pitavastatin, et OATP1B1-substrat, 1,2 ganger. Samtidig bruk av IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA kan øke eksponeringen for legemidler som er substrater for disse transportproteinene, slik som statiner, glyburid, nateglinid og repaglinid. Når det brukes samtidig med OATP1B1- eller OATP1B3-substrater, bør det utvises forsiktighet med relevant overvåking. Bilirubin er et OATP1B1- og OATP1B3-substrat. I studie 445-102 ble det sett små økninger i gjennomsnittlig totalbilirubin (opptil 4,0 mikromol/l endring fra baseline). Dette funnet er sammenfallende med *in vitro*-hemming av bilirubintransportproteinene OATP1B1 og OATP1B3 forårsaket av ELX og M23-ELX.

ELX og IVA er BCRP-hemmere. Samtidig bruk av IVA/TEZ/ELX og IVA kan øke eksponeringen for legemidler som er BCRP-substrater, slik som rosuvastatin. Når det brukes samtidig med BCRP-substrater, bør det foretas relevant overvåking.

Hormonelle antikonsepsjonsmidler

IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA er undersøkt sammen med etinyløstradiol/levonorgestrel og ble funnet å ikke ha noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for det orale antikonsepsjonsmidlet. IVA/TEZ/ELX og IVA forventes ikke å påvirke effekten til orale antikonseptiva.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av ELX, TEZ eller IVA hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av IVA/TEZ/ELX under graviditet.

Amming

Det er ukjent om ELX, TEZ, IVA eller deres metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av ELX, TEZ og IVA i melk hos lakterende hunnrotter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med IVA/TEZ/ELX skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data på effekten av ELX, TEZ og IVA på fertilitet hos mennesker. TEZ påvirket ikke indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved klinisk relevante eksponeringer. ELX og IVA påvirket fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet er rapportert hos pasienter som har fått IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA, TEZ/IVA i kombinasjon med IVA samt IVA (se pkt. 4.8). Pasienter som blir svimle, bør frarådes å kjøre eller bruke maskiner til symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene hos pasienter fra 12 års alder som fikk IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA var hodepine (17,3 %), diaré (12,9 %) og øvre luftveisinfeksjon (11,9 %).

Alvorlige bivirkninger i form av utslett ble rapportert hos 3 (1,5 %) pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA, sammenlignet med 1 (0,5 %) for placebo.

Bivirkningstabell

Tabell 4 gjenspeiler bivirkninger observert med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA, TEZ/IVA i kombinasjon med IVA og IVA monoterapi. Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige

(≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Tabell 4: Bivirkninger | | |
|---|--|-----------------|
| MedDRA organklasser | Bivirkninger | Frekvens |
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Øvre luftveisinfeksjon*, nasofaryngitt | svært vanlige |
| | Rhinitt*, influensa* | vanlige |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Hypoglykemi* | vanlige |
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine*, svimmelhet* | svært vanlige |
| Sykdommer i øre og labrynt | Øresmerter, ubehag i øret, tinnitus, trommehinnehyperemi, vestibulær lidelse | vanlige |
| | Tette ører | mindre vanlige |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Smerter i munn og svelg, nesetetthet* | svært vanlige |
| | Rhinoré*, tette bihuler, erytem i svelget, unormal pusting* | vanlige |
| | Pipende utpust* | mindre vanlige |
| Gastrointestinale sykdommer | Diaré*, abdominalsmerter* | svært vanlige |
| | Kvalme, smerter i øvre abdomen*, flatulens* | vanlige |
| Sykdommer i lever og galleveier | Transaminaseøkninger | svært vanlige |
| | Økt alaninaminotransferase*, økt aspartataminotransferase* | vanlige |
| | Lever-skade† | ikke kjent |
| | Økt total bilirubin† | ikke kjent |
| Hud- og underhudssykdommer | Utslett* | svært vanlige |
| | Akne*, pruritus* | vanlige |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Kuler i brystet | vanlige |
| | Brystinflammasjon, gynekomasti, brystvortelidelse, brystvortesmerter | mindre vanlige |
| Undersøkelser | Bakterier i sputum | svært vanlige |
| | Økt kreatinkinase i blod* | vanlige |
| | Økt blodtrykk* | mindre vanlige |

*Bivirkninger observert i kliniske studier med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA.
†Lever-skade (økninger i ALAT og ASAT og total bilirubin) rapportert etter markedsføring med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA. Dette omfattet også leversvikt som medførte transplantasjon hos en pasient med underliggende cirrhose og portal hypertensjon. Frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

Sikkerhetsdata fra følgende studier var sammenfallende med sikkerhetsdata observert i studie 445-102.

- En 4 ukers, randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll hos 107 pasienter (studie 445-103).
- En 192 ukers, åpen studie av sikkerhet og effekt (studie 445-105) for pasienter overført fra studie 445-102 og 445-103, med interimanalyse foretatt for 506 pasienter i uke 96.
- En 8 ukers, randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll hos 258 pasienter (studie 445-104).
- En 24 ukers, åpen studie (studie 445-106) hos 66 pasienter i alderen 6 til 12 år.
- En 24 ukers, randomisert, placebokontrollert studie (studie 445-116) hos 121 pasienter i alderen 6 til 12 år.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Transaminaseøkninger

I studie 445-102 var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8 , > 5 eller $> 3 \times \text{ULN}$ 1,5 %, 2,5 % og 7,9 % hos pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX og 1,0 %, 1,5 % og 5,5 % hos pasienter behandlet med placebo. Insidensen av bivirkningen transaminaseøkning var 10,9 % hos pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX og 4,0 % hos pasienter behandlet med placebo.

Tilfeller av seponering av behandling grunnet forhøyede transaminaser har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Utslett

I studie 445-102 var insidensen av utslett (f.eks. utslett, kløende utslett) 10,9 % hos pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX og 6,5 % hos pasienter behandlet med placebo. Utslettene var vanligvis av lett til moderat alvorlighetsgrad. Insidensen av utslett ut fra pasientens kjønn var 5,8 % hos menn og 16,3 % hos kvinner behandlet med IVA/TEZ/ELX, og 4,8 % hos menn og 8,3 % hos kvinner behandlet med placebo. Hos pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX var insidensen av utslett 20,5 % hos kvinner som brukte hormonelle antikonsepsjonsmidler og 13,6 % hos kvinner som ikke brukte hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt. 4.4).

Økt kreatinkinase

I studie 445-102 var insidensen av maksimal kreatinkinase $> 5 \times \text{ULN}$ 10,4 % hos pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX og 5,0 % hos pasienter behandlet med placebo. De observerte kreatinkinaseøkningene var vanligvis forbigående og asymptomatiske og mange oppsto etter trening. Ingen pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX seponerte behandlingen på grunn av økt kreatinkinase.

Økt blodtrykk

I studie 445-102 var maksimal økning fra baseline i gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk henholdsvis 3,5 mmHg og 1,9 mmHg hos pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX (baseline: 113 mmHg systolisk og 69 mmHg diastolisk) og henholdsvis 0,9 mmHg og 0,5 mmHg hos pasienter behandlet med placebo (baseline: 114 mmHg systolisk og 70 mmHg diastolisk).

Andelen av pasienter som hadde systolisk blodtrykk > 140 mmHg eller diastolisk blodtrykk > 90 mmHg ved minst to anledninger var henholdsvis 5,0 % og 3,0 % hos pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX, sammenlignet med henholdsvis 3,5 % og 3,5 % hos pasienter behandlet med placebo.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsdata for IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA i studie 102, 103, 104 og 106 ble evaluert hos 138 pasienter i alderen 6 til 18 år. Sikkerhetsprofilen er generelt lik hos ungdom og voksne pasienter.

I studie 445-106 hos pasienter i alderen 6 til 12 år, var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8 , > 5 og $> 3 \times \text{ULN}$ henholdsvis 0,0 %, 1,5 % og 10,6 %. Ingen pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX hadde transaminaseøkning $> 3 \times \text{ULN}$ forbundet med forhøyet totalbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, eller seponerte behandlingen på grunn av transaminaseøkning (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Med unntak av kjønnsforskjellen for utslett, var sikkerhetsprofilen til IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA generelt lik på tvers av alle undergrupper av pasienter, inkludert analyse ut fra alder, baseline prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over ett sekund (ppFEV₁) og geografisk region.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Intet spesifikt antidot er tilgjengelig mot overdosering med IVA/TEZ/ELX. Behandling av overdosering består av generelle støttetiltak, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet, ATC-kode: R07AX32

Virkningsmekanisme

ELX og TEZ er CFTR-korrigerende substanser som bindes til forskjellige seter på CFTR-proteinet, og har en additiv effekt som bedrer cellulær prosessering og transport av F508del-CFTR, slik at mengden av CFTR-protein som leveres til celleoverflaten øker sammenlignet med molekylene hver for seg. IVA øker sannsynligheten for åpen kanal (eller regulering) i CFTR-proteinet på celleoverflaten.

Den kombinerte effekten av ELX, TEZ og IVA er økt mengde og funksjon av F508del-CFTR på celleoverflaten, som gir økt CFTR-aktivitet målt som CFTR-mediert kloridtransport. Når det gjelder andre CFTR-varianter enn F508del på det andre allelet, er det uklart om og i hvilken grad kombinasjonen av ELX, TEZ og IVA også øker mengden av disse muterte CFTR-variantene på celleoverflaten og øker sannsynligheten for åpen kanal (eller regulering).

Farmakodynamiske effekter

Effekter på klorid i svette

I studie 445-102 (pasienter med en *F508del*-mutasjon på ett allel og en mutasjon på det andre allelet som tilsier enten ingen produksjon av CFTR-protein eller et CFTR-protein som ikke transporterer klorid og ikke responderer på andre CFTR-modulatorer [IVA og TEZ/IVA] *in vitro*), ble det observert en reduksjon i klorid i svette fra baseline i uke 4 som vedvarte gjennom behandlingsperioden på 24 uker. Behandlingsforskjellen for IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA sammenlignet med placebo i gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra baseline til uke 24 var -41,8 mmol/l (95 % KI: -44,4; -39,3; $P < 0,0001$).

I studie 445-103 (pasienter homozygote for *F508del*-mutasjonen) var behandlingsforskjellen for IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA sammenlignet med TEZ/IVA i kombinasjon med IVA i gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra baseline til uke 4, -45,1 mmol/l (95 % KI: -50,1; -40,1; nominell $P < 0,0001$).

I studie 445-104 (pasienter som er heterozygote for *F508del*-mutasjonen og har en mutasjon på det andre allelet med en reguleringsfeil eller CFTR restaktivitet) var gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra baseline til og med uke 8 for gruppen med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA -22,3 mmol/l (95 % KI: -24,5, -20,2; $P < 0,0001$). Behandlingsforskjellen for IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA sammenlignet med kontrollgruppen (IVA-gruppe eller gruppe med TEZ/IVA i kombinasjon med IVA) var -23,1 mmol/l (95 % KI: -26,1, -20,1; $P < 0,0001$).

I studie 445-106 (pasienter i alderen 6 til 12 år som er homozygote for *F508del*-mutasjonen eller heterozygote for *F508del*-mutasjonen og har en mutasjon med minimal funksjon) var gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra baseline (n = 62) til og med uke 24 (n = 60), -60,9 mmol/l (95 % KI: -63,7, -58,2)*. Gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra baseline til og med uke 12 (n = 59) var -58,6 mmol/l (95 % KI: -61,1, -56,1).

* Ikke alle deltakere inkludert i analysene hadde tilgjengelige data for alle oppfølgingsbesøk, spesielt fra og med uke 16. Muligheten til å innhente data i uke 24 ble forhindret av COVID-19-pandemien. Data fra uke 12 ble i mindre grad påvirket av pandemien.

I studie 445-116 (pasienter i alderen 6 til 12 år som er heterozygote for *F508del*-mutasjonen og har en mutasjon med minimal funksjon) medførte behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA reduksjon i klorid i svette til og med uke 24, sammenlignet med placebo. Minste kvadraters gjennomsnittlige behandlingsforskjell for gruppen med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA i forhold til placebo for absolutt endring i klorid i svette fra baseline til og med uke 24 var -51,2 mmol/l (95 % KI: -55,3, -47,1; nominell $P < 0,0001$).

Kardiovaskulære effekter

Effekt på QT-tiden

Ved doser opptil 2 ganger maksimal anbefalt dose av ELX og 3 ganger maksimal anbefalt dose av TEZ og IVA, ble QT/QTc-tiden hos friske forsøkspersoner ikke forlenget i klinisk relevant grad.

Hjertefrekvens

I studie 445-102 ble det observert en gjennomsnittlig reduksjon i hjertefrekvens på 3,7 til 5,8 slag i minuttet fra baseline (76 slag i minuttet) hos pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA hos pasienter med CF ble påvist i tre fase III-studier. Pasienter inkludert i disse studiene var homozygote for *F508del*-mutasjonen eller heterozygote for *F508del*-mutasjonen og hadde en mutasjon med minimal funksjon (MF), en reguleringsfeil eller CFTR restaktivitet på det andre allelet. Ikke alle *F508del*-heterozygote har blitt evaluert klinisk med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA.

Studie 445-102 var en 24-ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos pasienter med en *F508del*-mutasjon på ett allel og en MF-mutasjon på det andre allelet. CF-pasienter som kvalifiserte for denne studien, måtte enten ha klasse I-mutasjoner som tilsa ingen produksjon av CFTR-protein (inkludert nonsense-mutasjoner, kanoniske spleisemutasjoner og insersjons/delesjonsrammeskiftmutasjoner, både små (≤ 3 nukleotider) og ikke-små (> 3 nukleotider)) eller missense-mutasjoner som resulterer i CFTR-protein som ikke transporterer klorid og ikke responderer på IVA og TEZ/IVA *in vitro*. De hyppigste allelene med minimal funksjon undersøkt i studien var *G542X*, *W1282X*, *R553X* og *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* og *1898+1G→A*; *3659delC* og *394delTT*; *CFTRdele2,3*; samt *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* og *R560T*. Totalt 403 pasienter fra 12 års alder (gjennomsnittsalder 26,2 år) ble randomisert og dosert til å få placebo eller IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA. Pasientene hadde en ppFEV₁ ved screening på 40-90 %. Gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline var 61,4 % (variasjonsbredde: 32,3 %, 97,1 %).

Studie 445-103 var en 4 ukers, randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll hos pasienter som var homozygote for *F508del*-mutasjonen. Totalt 107 pasienter fra 12 års alder (gjennomsnittsalder 28,4 år) fikk TEZ/IVA i kombinasjon med IVA i en 4 ukers åpen innkjøringsperiode og ble deretter randomisert og dosert til å få enten IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA eller TEZ/IVA i kombinasjon med IVA i en 4 ukers dobbeltblindet behandlingsperiode. Pasientene hadde en ppFEV₁ ved screening på 40-90 %. Gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline etter innkjøringsperioden var 60,9 % (variasjonsbredde: 35,0 %, 89,0 %).

Studie 445-104 var en 8 ukers, randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll hos pasienter som var heterozygote for *F508del*-mutasjonen og hadde en mutasjon på det andre allelet med en

reguleringsfeil (Gating) eller CFTR restaktivitet (RF). Totalt 258 pasienter fra 12 års alder (gjennomsnittsalder 37,7 år) fikk enten IVA (F/Gating) eller TEZ/IVA i kombinasjon med IVA (F/RF) i en 4 ukers åpen innkjøringsperiode og ble deretter randomisert og dosert til å få enten IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA eller fortsette med CFTR-modulatorbehandlingen de fikk i innkjøringsperioden. Pasienter med F/R117H-genotype fikk IVA i innkjøringsperioden. Gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline etter innkjøringsperioden var 67,6 % (variasjonsbredde: 29,7 %, 113,5 %).

Studie 445-106 var en 24 ukers, åpen studie hos 66 pasienter i alderen 6 til 12 år (gjennomsnittsalder ved baseline 9,3 år) som var homozygote for *F508del*-mutasjonen eller heterozygote for *F508del*-mutasjonen og hadde en mutasjon med minimal funksjon. Pasienter som veide < 30 kg ved baseline, fikk to IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletter om morgenen og én IVA 75 mg tablett om kvelden. Pasienter som veide ≥ 30 kg ved baseline fikk to IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletter om morgenen og én IVA 150 mg tablett om kvelden. Pasientene hadde ved screening en ppFEV₁ ≥ 40 % [gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline på 88,8 % (variasjonsbredde: 39,0 %, 127,1 %)] og veide ≥ 15 kg.

Studie 445-116 var en 24 ukers, randomisert, placebokontrollert studie hos pasienter i alderen 6 til 12 år (gjennomsnittsalder ved baseline 9,2 år) som var heterozygote for *F508del*-mutasjonen og hadde en mutasjon med minimal funksjon. Totalt 121 pasienter ble randomisert til å få enten placebo eller IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA. Pasienter som fikk IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA og veide < 30 kg ved baseline, fikk to IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tabletter om morgenen og én IVA 75 mg tablett om kvelden. Pasienter som veide ≥ 30 kg ved baseline, fikk to IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tabletter om morgenen og én IVA 150 mg tablett om kvelden. Ved screening hadde pasientene en ppFEV₁ ≥ 70 % [gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline på 89,3 % (variasjonsbredde: 44,6 %, 121,8 %)], LCI_{2,5}-resultat ≥ 7,5 [gjennomsnittlig LCI_{2,5} ved baseline på 10,01 (variasjonsbredde: 6,91, 18,36)] og veide ≥ 15 kg.

Pasienter i disse studiene fortsatte med sin CF-behandling (f.eks. bronkodilatorer, inhalasjonsantibiotika, dornase-alfa og hypertont saltvannopløsning), men seponerte eventuell tidligere CFTR-modulatorbehandling, unntatt studielegemidler. Pasientene hadde en bekreftet CF-diagnose.

Pasienter som hadde lungeinfeksjon med organismer forbundet med en raskere reduksjon i lungestatus, inkludert, men ikke begrenset til *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus*, eller som hadde en unormal leverfunksjonsprøve ved screening (ALAT, ASAT, ALP, GGT ≥ 3 x ULN eller totalbilirubin ≥ 2 x ULN), ble ekskludert. Pasienter i studie 445-102 og 445-103 var kvalifiserte til å gå over i en 96 ukers åpen forlengelsesstudie (studie 445-105). Pasienter i studie 445-104, 445-106 og 445-116 var kvalifiserte til å gå over i separate åpne forlengelsesstudier.

Studie 445-102

I studie 445-102 var det primære endepunktet gjennomsnittlig absolutt endring i ppFEV₁ fra baseline til uke 24. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA sammenlignet med placebo medførte en signifikant bedring i ppFEV₁ på 14,3 prosentpoeng (95 % KI: 12,7; 15,8; *P* < 0,0001) (tabell 5). Gjennomsnittlig bedring i ppFEV₁ ble observert ved første evaluering på dag 15 og vedvarte gjennom behandlingsperioden på 24 uker. Bedring i ppFEV₁ ble observert uavhengig av alder, baseline ppFEV₁, kjønn, og geografisk region.

Totalt 18 pasienter som fikk IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA hadde ppFEV₁ < 40 prosentpoeng ved baseline. Sikkerhet og effekt i denne undergruppen var sammenfallende med den observert i totalpopulasjonen. Gjennomsnittlig behandlingsforskjell for pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA sammenlignet med pasienter behandlet med placebo for absolutt endring i ppFEV₁ til uke 24 i denne undergruppen var 18,4 prosentpoeng (95 % KI: 11,5; 25,3).

Se tabell 5 for et sammendrag av de primære og viktigste sekundære resultatene.

| Tabell 5: Primære og viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 445-102) | | | |
|--|--|----------------------------|--|
| Analyse | Statistikk | Placebo N = 203 | IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA N = 200 |
| Primære | | | |
| Baseline ppFEV ₁ | Gjennomsnitt (SD) | 61,3 (15,5) | 61,6 (15,0) |
| Absolutt endring i ppFEV ₁ fra baseline til og med uke 24 (prosentpoeng) | Behandlingsforskjell (95 % KI) <i>P</i> -verdi Endring innen gruppe (SE) | NA NA -0,4 (0,5) | 14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6) |
| Viktigste sekundære | | | |
| Absolutt endring i ppFEV ₁ fra baseline til uke 4 (prosentpoeng) | Behandlingsforskjell (95 % KI) <i>P</i> -verdi Endring innen gruppe (SE) | NA NA -0,2 (0,6) | 13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6) |
| Antall lungeeksaserbasjoner fra baseline til og med uke 24* | Antall hendelser (hendelsesrate pr. år [†]) Rate-ratio (95 % KI) <i>P</i> -verdi | 113 (0,98) NA NA | 41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001 |
| Baseline klorid i svette (mmol/l) | Gjennomsnitt (SD) | 102,9 (9,8) | 102,3 (11,9) |
| Absolutt endring i klorid i svette fra baseline til og med uke 24 (mmol/l) | Behandlingsforskjell (95 % KI) <i>P</i> -verdi Endring innen gruppe (SE) | NA NA -0,4 (0,9) | -41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9) |
| Absolutt endring i klorid i svette fra baseline til uke 4 (mmol/l) | Behandlingsforskjell (95 % KI) <i>P</i> -verdi Endring innen gruppe (SE) | NA NA 0,1 (1,0) | -41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0) |
| Baseline CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng) | Gjennomsnitt (SD) | 70,0 (17,8) | 68,3 (16,9) |
| Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score fra baseline til og med uke 24 (poeng) | Behandlingsforskjell (95 % KI) <i>P</i> -verdi Endring innen gruppe (SE) | NA NA -2,7 (1,0) | 20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0) |
| Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score fra baseline til uke 4 (poeng) | Behandlingsforskjell (95 % KI) <i>P</i> -verdi Endring innen gruppe (SE) | NA NA -1,9 (1,1) | 20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1) |
| Baseline BMI (kg/m ²) | Gjennomsnitt (SD) | 21,31 (3,14) | 21,49 (3,07) |
| Absolutt endring i BMI fra baseline til uke 24 (kg/m ²) | Behandlingsforskjell (95 % KI) <i>P</i> -verdi Endring innen gruppe (SE) | NA NA 0,09 (0,07) | 1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07) |
| ppFEV ₁ : prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund, KI: konfidensintervall, SD: standardavvik, SE: standardfeil, NA: ikke relevant, CFQ-R: det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose; BMI: kroppsmasseindeks. * En lungeeksaserbasjon ble definert som en endring i antibiotikabehandling (i.v., inhalasjon eller oral) som følge av 4 eller flere av 12 forhåndsspesifiserte sino-pulmonale tegn/symptomer. [†] Estimert hendelsesrate pr. år ble beregnet med 48 uker pr. år. | | | |

Studie 445-103

I studie 445-103 var det primære endepunktet gjennomsnittlig absolutt endring i ppFEV₁ fra baseline til uke 4 i den dobbeltblindede studieperioden. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA sammenlignet med TEZ/IVA i kombinasjon med IVA medførte en statistisk signifikant bedring i ppFEV₁ på 10,0 prosentpoeng (95 % KI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (tabell 6). Bedring i ppFEV₁ ble observert uavhengig av alder, kjønn, baseline ppFEV₁ og geografisk region.

Se tabell 6 for et sammendrag av de primære og viktigste sekundære resultatene i samlet studiepopulasjon.

I en post hoc-analyse av pasienter med (N = 66) eller uten (N = 41) nylig CFTR-modulatorbruk, ble det observert en bedring i ppFEV₁ på henholdsvis 7,8 prosentpoeng (95 % KI: 4,8; 10,8) og 13,2 prosentpoeng (95 % KI: 8,5; 17,9).

| Tabell 6: Primære og viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 445-103) | | | |
|---|--|---|--|
| Analyse* | Statistikk | TEZ/IVA i kombinasjon med IVA N = 52 | IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA N = 55 |
| Primære | | | |
| Baseline ppFEV ₁ | Gjennomsnitt (SD) | 60,2 (14,4) | 61,6 (15,4) |
| Absolutt endring i ppFEV ₁ fra baseline til uke 4 (prosentpoeng) | Behandlingsforskjell (95 % KI) P-verdi Endring innen gruppe (SE) | NA NA 0,4 (0,9) | 10,0 (7,4; 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9) |
| Viktigste sekundære | | | |
| Baseline klorid i svette (mmol/l) | Gjennomsnitt (SD) | 90,0 (12,3) | 91,4 (11,0) |
| Absolutt endring i klorid i svette fra baseline til uke 4 (mmol/l) | Behandlingsforskjell (95 % KI) P-verdi Endring innen gruppe (SE) | NA NA 1,7 (1,8) | -45,1 (-50,1; -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7) |
| Baseline CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng) | Gjennomsnitt (SD) | 72,6 (17,9) | 70,6 (16,2) |
| Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score fra baseline til uke 4 (poeng) | Behandlingsforskjell (95 % KI) P-verdi Endring innen gruppe (SE) | NA NA -1,4 (2,0) | 17,4 (11,8; 23,0) P < 0,0001 16,0 (2,0) |
| ppFEV ₁ : prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund, KI: konfidensintervall, SD: standardavvik, SE: standardfeil, NA: ikke relevant, CFQ-R: det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose. * Baseline for primære og viktigste sekundære endepunkter er definert som slutten av 4 ukers innkjøringsperiode med TEZ/IVA i kombinasjon med IVA. | | | |

Studie 445-104

I studie 445-104 var det primære endepunktet gjennomsnittlig absolutt endring i ppFEV₁ fra baseline til uke 8 innen gruppen med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA medførte en statistisk signifikant bedring i ppFEV₁ fra baseline på 3,7 prosentpoeng (95 % KI: 2,8; 4,6; P < 0,0001) (se tabell 7). Generelt ble bedring i ppFEV₁ observert uavhengig av alder, kjønn, baseline ppFEV₁, geografisk region og genotypegruppe (F/Gating eller F/RF).

Se tabell 7 for et sammendrag av primære og sekundære resultater i samlet studiepopulasjon.

I en undergruppeanalyse av pasienter med F/Gating-genotype var behandlingsforskjellen for IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA (N = 50) sammenlignet med IVA (N = 45) for gjennomsnittlig absolutt endring i ppFEV₁ 5,8 prosentpoeng (95 % KI: 3,5; 8,0). I en undergruppeanalyse av pasienter med F/RF-genotype var behandlingsforskjellen for IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA (N = 82) sammenlignet med TEZ/IVA i kombinasjon med IVA (N = 81) for gjennomsnittlig absolutt endring i ppFEV₁ 2,0 prosentpoeng (95 % KI: 0,5; 3,4). Resultatene for undergruppene med F/Gating- og F/RF-genotype for bedring i klorid i svette og CFQ-R respirasjonsdomene-score var sammenfallende med resultatene generelt.

| Tabell 7: Primære og sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 445-104) | | | |
|--|---|--|--|
| Analyse* | Statistikk | Kontroll-gruppe[†] N = 126 | IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA N = 132 |
| Primære | | | |
| Baseline ppFEV ₁ | Gjennomsnitt (SD) | 68,1 (16,4) | 67,1 (15,7) |
| Absolutt endring i ppFEV ₁ fra baseline til og med uke 8 (prosentpoeng) | Endring innen gruppe (95 % KI) <i>P</i> -verdi | 0,2 (-0,7, 1,1) NA | 3,7 (2,8, 4,6) <i>P</i> < 0,0001 |
| Viktigste og andre sekundære | | | |
| Absolutt endring i ppFEV ₁ fra baseline til og med uke 8 sammenlignet med kontrollgruppen (prosentpoeng) | Behandlingsforskjell (95 % KI) <i>P</i> -verdi | NA NA | 3,5 (2,2, 4,7) <i>P</i> < 0,0001 |
| Baseline klorid i svette (mmol/l) | Gjennomsnitt (SD) | 56,4 (25,5) | 59,5 (27,0) |
| Absolutt endring i klorid i svette fra baseline til og med uke 8 (mmol/l) | Endring innen gruppe (95 % KI) <i>P</i> -verdi | 0,7 (-1,4, 2,8) NA | -22,3 (-24,5, -20,2) <i>P</i> < 0,0001 |
| Absolutt endring i klorid i svette fra baseline til og med uke 8 sammenlignet med kontrollgruppen (mmol/l) | Behandlingsforskjell (95 % KI) <i>P</i> -verdi | NA NA | -23,1 (-26,1, -20,1) <i>P</i> < 0,0001 |
| Baseline CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng) | Gjennomsnitt (SD) | 77,3 (15,8) | 76,5 (16,6) |
| Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score fra baseline til og med uke 8 (poeng) | Endring innen gruppe (95 % KI) | 1,6 (-0,8, 4,1) | 10,3 (8,0, 12,7) |
| Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score fra baseline til og med uke 8 (poeng) sammenlignet med kontrollgruppen | Behandlingsforskjell (95 % KI) | NA | 8,7 (5,3, 12,1) |
| ppFEV ₁ : prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund, KI: konfidensintervall, SD: standardavvik, NA: ikke relevant, CFQ-R: det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose. * Baseline for primære og sekundære endepunkter er definert som slutten av 4 ukers innkjøringsperiode med IVA eller TEZ/IVA i kombinasjon med IVA. [†] IVA-gruppe eller gruppe med TEZ/IVA i kombinasjon med IVA. | | | |

Studie 445-105

En pågående 192 ukers åpen forlengelsesstudie for evaluering av sikkerhet og effekt av langtidsbehandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA gjennomføres hos pasienter overført fra studie 445-102 og 445-103. I denne åpne forlengelsesstudien fikk alle pasientene IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA. For pasienter overført fra studie 445-102 (n = 399) og 445-103 (n = 107) ble en interimanalyse foretatt etter at de hadde fullført 96 uker i studie 445-105.

I studie 445-105 viste pasienter fra kontrollgruppene i hovedstudiene bedring i effektendepunkter tilsvarende de som ble observert hos forsøkspersoner som fikk IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA i hovedstudiene. Pasienter fra kontrollgruppene og pasienter som fikk IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA i hovedstudiene, viste vedvarende bedring. Sekundære effektendepunkter er oppsummert i tabell 8.

| Tabell 8: Studie 445-105 sekundære effektanalyser ved forlengelse til uke 96 (F/MF og F/F forsøkspersoner) | | | | | |
|---|---|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Analyse | Statistikk | Studie 445-105 forlengelse* uke 96 | | | |
| | | Placebo i 445-102 N = 203 | IVA/TEZ/ELX i 445-102 N = 196 | TEZ/IVA i 445-103 N = 52 | IVA/TEZ/ELX i 445-103 N = 55 |
| Absolutt endring fra baseline [†] i ppFEV ₁ (prosentpoeng) | n LS gjennomsnitt 95 % KI | 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) |
| Absolutt endring fra baseline [†] i SwCl (mmol/l) | n LS gjennomsnitt 95 % KI | 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) |
| Antall PEx i kumulativ trippelkombinasjons (TC)-effektperiode [‡] | Antall hendelser Estimert hendelsesrate pr. år (95 % KI) | 253 0,21 (0,17, 0,26) | | 53 0,21 (0,14, 0,30) | |
| Absolutt endring fra baseline [†] i BMI (kg/m ²) | n LS gjennomsnitt 95 % KI | 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) |
| Absolutt endring fra baseline [†] i kroppsvekt (kg) | n LS gjennomsnitt 95 % KI | 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) |
| Absolutt endring fra baseline [†] i CFQ-R RD-score (poeng) | n LS gjennomsnitt 95 % KI | 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 = prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund, SwCl = klorid i svette, PEx = lungeeksaserbasjon, BMI = kroppsmasseindeks, CFQ-R RD = det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose, respirasjonsdomene, LS = minste kvadraters, KI = konfidensintervall

* Forlenget uke 96-vindu inkluderte data fra uke 96-besøket, pluss data fra planlagte eller ikke planlagte besøk gjennomført etter uke 96 for forsøkspersoner med manglende data i uke 96.

[†] Baseline = baseline i hovedstudien

[‡] For forsøkspersoner som ble randomisert til IVA/TEZ/ELX-gruppen, inkluderer den kumulative TC-effektperioden data fra hovedstudiene til og med behandlingsuke 96 i studie 445-105. For forsøkspersoner som ble randomisert til placebo- eller TEZ/IVA-gruppen, inkluderer den kumulative TC-effektperioden data fra 96 behandlingsuker kun i studie 445-105.

Pediatrik populasjon

Pediatrike pasienter i alderen 6 til < 12 år

Studie 445-106

I studie 445-106 ble det primære endepunktet for sikkerhet og tolerabilitet evaluert i 24 uker. Sekundære endepunkter var evaluering av farmakokinetikk og effekt.

Se tabell 9 for et sammendrag av sekundære effektresultater.

| Tabell 9: Viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (N = 66) (studie 445-106) | | | |
|--|---------------------------------------|--|---|
| Analyse | Baseline Gjennomsnitt (SD) | Absolutt endring til og med uke 12 Endring innen gruppe (95 % KI) | Absolutt endring til og med uke 24 Endring innen gruppe (95 % KI)* |
| ppFEV ₁ (prosentpoeng) | n = 62 88,8 (17,7) | n = 59 9,6 (7,3, 11,9) | n = 59 10,2 (7,9, 12,6) |
| CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng) | n = 65 80,3 (15,2) | n = 65 5,6 (2,9, 8,2) | n = 65 7,0 (4,7, 9,2) |
| BMI-for-alder z-score | n = 66 -0,16 (0,74) | n = 58 0,22 (0,13, 0,30) [†] | n = 33 0,37 (0,26, 0,48) [‡] |
| Vekt-for-alder z-score | n = 66 -0,22 (0,76) | n = 58 0,13 (0,07, 0,18) [†] | n = 33 0,25 (0,16, 0,33) [‡] |
| Høyde-for-alder z-score | n = 66 -0,11 (0,98) | n = 58 -0,03 (-0,06, 0,00) [†] | n = 33 -0,05 (-0,12, 0,01) [‡] |
| Antall lungeeksaserbasjoner ^{††} | NA | NA | 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: standardavvik, KI: konfidensintervall, ppFEV₁: prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund, CFQ-R: det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose, BMI: kroppsmasseindeks, NA: ikke relevant, LCI: lungeclearanceindeks.

* Ikke alle deltakere inkludert i analysene hadde tilgjengelige data for alle oppfølgingsbesøk, spesielt fra og med uke 16. Muligheten til å innhente data i uke 24 ble forhindret av COVID-19-pandemien. Data fra uke 12 ble i mindre grad påvirket av pandemien.

[†] Ved evaluering i uke 12.

[‡] Ved evaluering i uke 24.

^{††} En lungeeksaserbasjon ble definert som en endring i antibiotikabehandling (i.v., inhalasjon eller oral) som følge av 4 eller flere av 12 forhåndsspesifiserte sino-pulmonale tegn/symptomer.

[§] Antall hendelser og estimert hendelsesrate pr. år ble beregnet med 48 uker pr. år.

Studie 445-116

I studie 445-116 medførte behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA statistisk signifikant bedring til og med uke 24 i det primære endepunktet (LCI_{2.5}). Minste kvadraters gjennomsnittlige behandlingsforskjell for gruppen med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA i forhold til placebo for absolutt endring i LCI_{2.5} fra baseline til og med uke 24 var -2,26 (95 % KI: -2,71, -1,81; $P < 0,0001$).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til ELX, TEZ og IVA er lik hos friske, voksne forsøkspersoner og pasienter med CF. Etter oppstart av dosering én gang daglig med ELX og TEZ og to ganger daglig med IVA, nådde plasmakonsentrasjonen av ELX, TEZ og IVA steady state innen henholdsvis ca. 7 dager for ELX, 8 dager for TEZ og 3–5 dager for IVA. Ved dosering med IVA/TEZ/ELX til steady state, er akkumuleringsforholdet ca. 3,6 for ELX, 2,8 for TEZ og 4,7 for IVA. De viktigste farmakokinetiske parametrene for ELX, TEZ og IVA ved steady state hos pasienter med CF fra 12 års alder er vist i tabell 10.

| Tabell 10: Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre for ELX, TEZ og IVA ved steady state hos pasienter med CF fra 12 års alder | | | |
|--|-------------------|------------------------------------|--|
| Dose | Virkestoff | C_{max} (mikrog/ml) | AUC_{0-24t, ss} eller AUC_{0-12t, ss} (mikrog·time/ml)* |
| IVA 150 mg hver 12. time/ TEZ 100 mg og ELX 200 mg én gang daglig | 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: standardavvik, C _{max} : maksimal observert konsentrasjon, AUC _{ss} : areal under konsentrasjon-mot-tid-kurven ved steady state. *AUC _{0-24t} for ELX og TEZ og AUC _{0-12t} for IVA | | | |

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av ELX administrert oralt etter et måltid er ca. 80 %. ELX absorberes med en median (variasjonsbredde) tid til maksimal konsentrasjon (t_{max}) på ca. 6 timer (4 til 12 timer), mens median (variasjonsbredde) t_{max} for TEZ og IVA er henholdsvis ca. 3 timer (2 til 4 timer) og 4 timer (3 til 6 timer).

ELX-eksponeringen (AUC) økte ca. 1,9 til 2,5 ganger når det ble administrert sammen med et moderat fettholdig måltid sammenlignet med fastende tilstand. IVA-eksponeringen økte ca. 2,5 til 4 ganger når det ble administrert sammen med fettholdige måltider sammenlignet med fastende tilstand, mens mat ikke påvirket TEZ-eksponeringen (se pkt. 4.2).

Distribusjon

ELX er > 99 % plasmaproteinbundet, og TEZ er ca. 99 % plasmaproteinbundet, i begge tilfeller hovedsakelig til albumin. IVA er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til albumin, men også til surt alfa 1-glykoprotein og humant gammaglobulin. Etter oral administrering av IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA var gjennomsnittlig (±SD) tilsynelatende distribusjonsvolum for ELX, TEZ og IVA henholdsvis 53,7 liter (17,7), 82,0 liter (22,3) og 293 liter (89,8). ELX, TEZ og IVA går ikke fortrinnsvis inn i humane erytrocytter.

Biotransformasjon

ELX blir omfattende metabolisert hos mennesker, hovedsakelig av CYP3A4/5. Etter oral administrering av en enkeltdose på 200 mg ¹⁴C-ELX til friske, mannlige forsøkspersoner var M23-ELX den eneste sirkulerende hovedmetabolitten. M23-ELX har tilsvarende potens som ELX, og anses å være farmakologisk aktiv.

TEZ blir omfattende metabolisert hos mennesker, hovedsakelig av CYP3A4/5. Etter oral administrering av en enkeltdose på 100 mg ¹⁴C-TEZ til friske, mannlige forsøkspersoner var M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ de tre sirkulerende hovedmetabolittene til TEZ hos mennesker. M1-TEZ har tilsvarende potens som TEZ, og anses å være farmakologisk aktiv. M2-TEZ er mye mindre farmakologisk aktiv enn TEZ og M1-TEZ og M5-TEZ anses ikke å være farmakologisk aktiv. En annen mindre vesentlig sirkulerende metabolitt, M3-TEZ, dannes ved direkte glukuronidering av TEZ.

IVA blir også omfattende metabolisert hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer at IVA hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4/5. M1-IVA og M6-IVA er IVAs to hovedmetabolitter hos mennesker. M1-IVA har ca. en sjettedel av IVAs potens og anses å være farmakologisk aktiv. M6-IVA anses ikke å være farmakologisk aktiv.

Effekten av CYP3A4*22 heterozygot genotype på eksponeringen av TEZ, IVA og ELX er sammenfallende med effekten av samtidig administrering av en svak CYP3A4-hemmer, som ikke er klinisk relevant. Dosejustering av TEZ, IVA og ELX anses ikke nødvendig. Effekten hos pasienter

med CYP3A4*22 homozygot genotype forventes å være sterkere. Det finnes imidlertid ingen tilgjengelige data for slike pasienter.

Eliminasjon

Etter gjentatt dosering etter et måltid var gjennomsnittlig (\pm SD) tilsynelatende clearance for ELX, TEZ og IVA ved steady state henholdsvis 1,18 (0,29) liter/time, 0,79 (0,10) liter/time og 10,2 (3,13) liter/time. Gjennomsnittlig (SD) terminal halveringstid for ELX, TEZ og IVA etter administrering av IVA/TEZ/ELX kombinasjonstabletter med fast dose er henholdsvis ca. 24,7 (4,87) timer, 60,3 (15,7) timer og 13,1 (2,98) timer. Gjennomsnittlig (SD) effektiv halveringstid for TEZ etter administrering av IVA/TEZ/ELX kombinasjonstabletter med fast dose er 11,9 (3,79) timer.

Etter oral administrering av 14 C-ELX alene, ble mesteparten av ELX (87,3 %) eliminert i feces, hovedsakelig som metabolitter.

Etter oral administrering av 14 C-TEZ alene, ble mesteparten av dosen (72 %) utskilt i feces (uendret eller som M2-TEZ) og ca. 14 % ble gjenfunnet i urin (hovedsakelig som M2-TEZ), som resulterte i at gjennomsnittlig 86 % ble gjenfunnet inntil 26 dager etter dosering.

Etter oral administrering av 14 C-IVA alene, ble mesteparten av IVA (87,8 %) eliminert i feces etter metabolisering.

For ELX, TEZ og IVA var det ubetydelig urinutskillelse av uendret legemiddel.

Nedsatt leverfunksjon

ELX alene eller i kombinasjon med TEZ og IVA har ikke blitt undersøkt hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15). Etter gjentatte doser med ELX, TEZ og IVA i 10 dager, hadde forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) ca. 25 % høyere AUC og 12 % høyere C_{\max} for ELX, 73 % høyere AUC og 70 % høyere C_{\max} for M23-ELX, 20 % høyere AUC men lik C_{\max} for TEZ, 22 % lavere AUC og 20 % lavere C_{\max} for M1-TEZ og 1,5 ganger høyere AUC og 10 % høyere C_{\max} for IVA sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi. Effekten av moderat nedsatt leverfunksjon på samlet eksponering (basert på summen av verdier for ELX og dets M23-ELX-metabolitt) var 36 % høyere AUC og 24 % høyere C_{\max} sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Tezakaftor og ivakaftor

Etter gjentatte doser med TEZ og IVA i 10 dager, hadde forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon ca. 36 % høyere AUC og 10 % høyere C_{\max} for TEZ og 1,5 ganger høyere AUC, men lik C_{\max} for IVA sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi.

Ivakaftor

I en studie med IVA alene, hadde forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon lik C_{\max} for IVA, men ca. 2 ganger høyere AUC_{0-∞} for IVA sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi.

Nedsatt nyrefunksjon

ELX alene eller i kombinasjon med TEZ og IVA er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon [estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) under 30 ml/minutt] eller hos pasienter med terminal nyresykdom.

I farmakokinetikkstudier hos mennesker med ELX, TEZ og IVA, var det minimal eliminering av ELX, TEZ og IVA i urin (kun henholdsvis 0,23 %, 13,7 % [0,79 % som uendret legemiddel] og 6,6 % av total radioaktivitet).

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var ELXeksponeringen lik hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (N = 75, eGFR 60 til under 90 ml/minutt) og de med normal nyrefunksjon (N = 341, eGFR 90 ml/minutt eller mer).

En populasjonsfarmakokinetisk analyse gjennomført hos 817 pasienter som fikk administrert TEZ alene eller i kombinasjon med IVA i fase II- eller fase III-studier, indikerte at lett nedsatt nyrefunksjon (N = 172, eGFR 60 til under 90 ml/minutt) og moderat nedsatt nyrefunksjon (N = 8, eGFR 30 til under 60 ml/minutt) ikke påvirket clearance av TEZ signifikant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kjønn

De farmakokinetiske parametrene til ELX (244 menn sammenlignet med 174 kvinner), TEZ og IVA er like hos menn og kvinner.

Etnisitet

Etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på ELX-eksponeringen basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse hos hvite (N = 373) og ikke-hvite (N = 45) personer. Ikke-hvit etnisitet besto av 30 mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse, 1 med blandet etnisk opprinnelse og 14 med annen etnisk opprinnelse (ingen asiater).

Svært begrensede farmakokinetikkdata indikerer sammenlignbar eksponering av TEZ hos hvite (N = 652) og ikke-hvite (N = 8) personer. Ikke-hvit etnisitet besto av 5 mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse og 3 med opprinnelse fra Hawaii eller andre stillehavsøyer.

Etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til IVA hos hvite (N = 379) og ikke-hvite (N = 29) personer basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Ikke-hvit etnisitet besto av 27 afroamerikanere og 2 asiater.

Eldre

Kliniske studier av IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA inkluderte ikke tilstrekkelig antall pasienter fra 65 års alder til å fastslå om responsen hos disse pasientene er forskjellig fra den hos yngre voksne (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

ELX-, TEZ- og IVA-eksponeringen observert i fase III-studier bestemt ved populasjonsfarmakokinetisk analyse er presentert etter aldersgruppe i tabell 11. Eksponeringen av ELX, TEZ og IVA hos pasienter i alderen 6 til under 18 år er innenfor området observert hos pasienter fra 18 års alder.

Tabell 11. Gjennomsnittlig (SD) ELX-, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ- og IVA-eksponering observert ved steady state etter aldersgruppe og administrert dose

| Alders- /vektgruppe | Dose | ELX AUC _{0-24t,SS} (mikrog·time /ml) | M23-ELX AUC _{0-24t,SS} (mikrog·time /ml) | TEZ AUC _{0-24t,SS} (mikrog·time /ml) | M1-TEZ AUC _{0-24t,SS} (mikrog·time /ml) | IVA AUC _{0-12t,SS} (mikrog·time /ml) |
|---|--|--|--|--|---|--|
| Pasienter 6 til < 12 år < 30 kg (N = 36) | IVA 75 mg hver 12. time/ TEZ 50 mg én gang daglig/ ELX 100 mg én gang daglig | 116 (39,4) | 45,4 (25,2) | 67,0 (22,3) | 153 (36,5) | 9,78 (4,50) |
| Pasienter 6 til < 12 år ≥ 30 kg (N = 30) | IVA 150 mg hver 12. time/ TEZ 100 mg én gang daglig/ ELX 200 mg én gang daglig | 195 (59,4) | 104 (52) | 103 (23,7) | 220 (37,5) | 17,5 (4,97) |
| Ungdoms- pasienter (12 til < 18 år) (N = 72) | IVA 150 mg hver 12. time/ TEZ 100 mg én gang daglig/ ELX 200 mg én gang daglig | 147 (36,8) | 58,5 (25,6) | 88,8 (21,8) | 148 (33,3) | 10,6 (3,35) |
| Voksne pasienter (≥ 18 år) (N = 179) | IVA 150 mg hver 12. time/ TEZ 100 mg én gang daglig/ ELX 200 mg én gang daglig | 168 (49,9) | 64,6 (28,9) | 89,5 (23,7) | 128 (33,7) | 12,1 (4,17) |

SD: standardavvik, AUC_{ss}: areal under konsentrasjon-mot-tid-kurven ved steady state.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Eleksakaftor

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og graviditet

Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) for fertilitetsfunn var 55 mg/kg/døgn (2 ganger den maksimalt anbefalte dosen til mennesker (MRHD) basert på summen av AUC for ELX og dets metabolitt) hos hannrotter og 25 mg/kg/døgn (4 ganger MRHD basert på summen av AUC for ELX og dets metabolitt) hos hunnrotter. Hos rotter, ved doser høyere enn den maksimale tolererte dosen (MTD), korrelerte degenerasjon og atrofi i sædrør med oligo-/aspermie og cellerester i bitestikler. I testikler hos hannhunder hvor 14 mg/kg/døgn ELX (15 ganger MRHD basert på summen av AUC for ELX og dets metabolitt) var administrert, forelå minimal eller lett bilateral degenerasjon/atrofi i sædrør, som ikke opphørte i restitueringsperioden, men uten ytterligere følger. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

ELX var ikke teratogent hos rotter ved 40 mg/kg/døgn og hos kaniner ved 125 mg/kg/døgn (henholdsvis ca. 9 og 4 ganger MRHD basert på summen av AUC for ELX og dets metabolitt [for rotte] og AUC for ELX [for kanin]) med utviklingsfunn begrenset til lavere gjennomsnittlig fostervekt ved ≥ 25 mg/kg/døgn.

Placentapassasje av ELX ble observert hos drektige rotter.

Tezakaftor

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Placentapassasje av TEZ ble observert hos drektige rotter.

Toksisitetsstudier hos juvenile rotter eksponert fra postnatal dag 7 til 35 (PND 7–35) viste mortalitet og moribund tilstand, selv ved lave doser. Funnene var doserelaterte og generelt mer alvorlige når

dosering med tezakaftor startet tidligere i postnatal periode. Eksponering hos rotter ved PND 21–49 viste ikke toksisitet ved den høyeste dosen som var ca. to ganger tiltenkt human eksponering. Tezakaftor og dets metabolitt, M1-TEZ, er P-glykoproteinsubstrater. Lavere hjernenivåer av P-glykoproteinaktivitet hos yngre rotter medførte høyere hjernenivåer av tezakaftor og M1-TEZ. Disse funnene er ikke relevante for den indiserte pediatriske populasjonen på 6 til 11 år, hvor nivået av P-glykoproteinaktivitet tilsvarer nivået observert hos voksne.

Ivakaftor

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og graviditet

NOAEL for fertilitetsfunn var 100 mg/kg/døgn (5 ganger MRHD basert på summen av AUC for IVA og dets metabolitter) hos hannrotter og 100 mg/kg/døgn (3 ganger MRHD basert på summen av AUC for IVA og dets metabolitter) hos hunnrotter.

I den pre- og postnatale studien ga IVA redusert overlevelses- og laktasjonsindeks samt redusert kroppsvekt hos avkom. NOAEL for levedyktighet og vekst hos avkom gir et eksponeringsnivå på ca. 3 ganger den systemiske eksponeringen av IVA og dets metabolitter hos voksne mennesker ved MRHD. Placentapassasje av IVA ble observert hos drektige rotter og kaniner.

Studier på juvenile dyr

Funn av katarakter ble observert hos juvenile rotter dosert fra postnatal dag 7 til dag 35 ved IVA-eksponeringsnivåer 0,21 ganger MRHD basert på systemisk eksponering av IVA og dets metabolitter. Dette funnet er ikke observert i fostre fra rotter behandlet med IVA på drektighetsdag 7 til dag 17, hos rottevalper eksponert for IVA via melkeinntak frem til postnatal dag 20, hos 7 uker gamle rotter eller hos 3,5 til 5 måneder gamle hunder behandlet med IVA. Mulig relevans av disse funnene for mennesker er ukjent (se pkt. 4.4).

Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

Toksisitetstester ved gjentatt dosering av kombinasjonen hos rotter og hunder, som omfattet samtidig administrering av ELX, TEZ og IVA for å vurdere potensialet for additiv og/eller synergistisk toksisitet, ga ingen uventet toksisitet eller interaksjoner. Potensialet for synergistisk toksisitet på reproduksjon hos menn har ikke blitt undersøkt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Hypromellose (E 464)
Hypromelloseacetatsuksinat
Natriumlaurylsulfat (E 487)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460(i))
Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettfilmdrasjering

Hypromellose (E 464)
Hydroksypropylcellulose (E 463)
Titandioksid (E 171)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, gult (E 172)

Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

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

2 år

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning bestående av PCTFE (polyklortrifluoretylen)-film laminert til PVC (polyvinylklorid)-film og forseglet med blisterfoliedeksel.

Pakningsstørrelse på 56 tabletter (4 blisterbrett à 14 tabletter).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. august 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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
Storbritannia (Nord-Irland)

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Du kan begynne med Kaftrio på hvilken som helst ukedag.

Åpne

Stikk inn fliken nedenfor for å lukke

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1468/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaftrio 37,5/25/50 tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Du kan begynne med Kaftrio på hvilken som helst ukedag.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1468/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERFOLIE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Du kan begynne med Kaftrio på hvilken som helst ukedag.

Åpne

Stikk inn fliken nedenfor for å lukke

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1468/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaftrio 75/50/100 tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tablettar, filmdrasjerte
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tablettar

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Du kan begynne med Kaftrio på hvilken som helst ukedag.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1468/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERFOLIE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletter, filmdrasjerte
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte
ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor
(ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kaftrio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kaftrio
3. Hvordan du bruker Kaftrio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kaftrio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kaftrio er og hva det brukes mot

Kaftrio inneholder tre virkestoffer: ivakaftor, tezakaftor og eleksakaftor. Legemidlet bidrar til at lungecellene fungerer bedre hos noen pasienter med cystisk fibrose (CF). CF er en arvelig tilstand hvor lungene og fordøyelsessystemet kan tettes til med tykt, klebrig slim.

Kaftrio tatt sammen med ivakaftor er til **pasienter fra 6 års alder som har CF, med minst én *F508del*-mutasjon** i *CFTR* (*cystisk fibrose transmembran konduktansregulator*)-genet. Kaftrio er tiltenkt langtidsbehandling.

Kaftrio virker på et protein kalt CFTR. Proteinene er skadet hos noen personer med CF, dersom de har en mutasjon i *CFTR*-genet.

Kaftrio tas vanligvis sammen med et annet legemiddel, ivakaftor. Ivakaftor får proteinet til å fungere bedre, mens tezakaftor og eleksakaftor øker mengden av protein på celleoverflaten.

Kaftrio (tatt sammen med ivakaftor) gjør at du blir lettere i pusten ved å bedre lungefunksjonen. Du kan også merke at du ikke blir dårlig så ofte, eller at det blir lettere å gå opp i vekt.

2. Hva du må vite før du bruker Kaftrio

Bruk ikke Kaftrio:

- **dersom du er allergisk** overfor ivakaftor, tezakaftor, eleksakaftor eller noen andre innholdsstoffer i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, og ta ikke tablettene, hvis dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

- **Snakk med legen dersom du har leverproblemer**, eller har hatt det før. Det er mulig at legen må justere dosen.
- Legen kommer til å ta noen **blodprøver for å sjekke leveren din** før og under behandling med Kaftrio, særlig dersom blodprøvene dine har vist høye leverenzymmer tidligere. Leverenzymmer i blodet kan øke hos pasienter som får Kaftrio.

Informér lege omgående dersom du får symptomer på leverproblemer. Disse er listet opp i avsnitt 4.

- **Snakk med legen dersom du har nyreproblemer**, eller du har hatt det før.
- **Snakk med legen** før behandlingsstart med Kaftrio dersom du har fått et **organtransplantat**.
- **Snakk med legen** dersom du bruker hormonell prevensjon – for eksempel kvinner som bruker p-piller. Dette kan gjøre deg mer utsatt for å få et utslett mens du tar Kaftrio.
- **Legen kan foreta øyeundersøkelser** før og under behandling med Kaftrio. Uklarhet i øyets linse (grå stær) som ikke påvirker synet, har forekommet hos enkelte barn og ungdom som har fått denne behandlingen.

Barn under 6 år

Ikke gi dette legemidlet til barn under 6 år, siden det er ukjent om Kaftrio er sikkert og effektivt hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Kaftrio

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke hvordan Kaftrio virker, eller øke sannsynligheten for bivirkninger. Snakk særlig med legen dersom du bruker noen av legemidlene på listen nedenfor. Legen kan muligens endre dosen av et av legemidlene dersom du tar noen av disse.

- **Legemidler mot sopp** (brukes til behandling av soppinfeksjoner). Dette omfatter flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol og vorikonazol.
- **Antibiotika** (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner). Dette omfatter klaritromycin, erytromycin, rifampicin, rifabutin og telitromycin.
- **Legemidler mot epilepsi** (brukes til behandling av epileptiske anfall eller krampeanfall). Dette omfatter karbamazepin, fenobarbital og fenytoin.
- **Naturlegemidler**. Dette omfatter johannesurt (*Hypericum perforatum*).
- **Immundempende legemidler** (brukes etter en organtransplantasjon). Dette omfatter ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus.
- **Hjerteglykosider** (brukes til behandling av enkelte hjertelidelser). Dette omfatter digoksin.
- **Antikoagulantia** (brukes til å forebygge blodpropp). Dette omfatter warfarin.
- **Legemidler mot diabetes**. Dette omfatter glimepirid, glipizid, glyburid, nateglinid og repaglinid.
- **Kolesterolsenkende legemidler**. Dette omfatter pitavastatin og rosuvastatin.
- **Blodtrykkssenkende legemidler**. Dette omfatter verapamil.

Inntak av Kaftrio sammen med mat og drikke

Unngå mat og drikke som inneholder grapefrukt under behandling da dette kan øke bivirkningene av Kaftrio ved å øke mengden av Kaftrio i kroppen.

Graviditet og amming

- **Snakk med lege** før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
 - **Graviditet:** Det kan være bedre å unngå å bruke dette legemidlet under graviditet. Legen hjelper deg å avgjøre hva som er best for deg og barnet.
 - **Amming:** Det er ukjent om ivakaftor, tezakaftor eller eleksakaftor blir skilt ut i morsmelk. Legen vil vurdere fordelene av amming for barnet ditt og fordelene av behandling for deg, for å hjelpe deg å bestemme om du skal slutte å amme eller avslutte behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Kaftrio kan gjøre deg svimmel. Dersom du er svimmel, skal du ikke kjøre bil, sykle eller bruke maskiner, med mindre du ikke påvirkes av dette.

Kaftrio inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Kaftrio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen bestemmer den riktige dosen for deg.

Kaftrio tas vanligvis sammen med ivakaftor.

Anbefalt dose for pasienter fra 6 års alder

| Alder | Morgendose | Kveldsdose |
|---------------------------------|---|--------------------------------|
| 6 til < 12 år som veier < 30 kg | 2 tabletter med ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg | 1 tablett med ivakaftor 75 mg |
| 6 til < 12 år som veier ≥ 30 kg | 2 tabletter med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg | 1 tablett med ivakaftor 150 mg |
| ≥ 12 år | 2 tabletter med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg | 1 tablett med ivakaftor 150 mg |

Ta tablettene morgen og kveld med omtrent 12 timers mellomrom.

Tablettene skal inntas via munnen.

Ta både Kaftrio og ivakaftor tabletter sammen med fettholdig mat. Måltider og mellommåltider som inneholder fett, er de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg. Annen fettholdig mat er:

- ost, helmelk, meieriprodukter basert på helmelk, yoghurt, sjokolade
- kjøtt, fet fisk
- avokado, hummus, soyabaserte produkter (tofu)
- nøtter, fettholdige energibarer eller -drikker

Unngå mat og drikke som inneholder grapefrukt mens du tar Kaftrio. Se *Inntak av Kaftrio sammen med mat og drikke* i avsnitt 2 for mer informasjon.

Svelg tablettene hele. Ikke tygg, knus eller del tablettene før svelging.

Du må fortsette å bruke alle de andre legemidlene dine, med mindre legen ber deg slutte.

Dersom du har leverproblemer, enten moderate eller alvorlige, er det mulig at legen reduserer dosen av tablettene eller velger å avbryte behandlingen med Kaftrio. Se også *Advarsler og forsiktighetsregler* i avsnitt 2.

Dersom du tar for mye av Kaftrio

Snakk med lege eller apotek. Ta med deg medisinen din og dette pakningsvedlegget hvis mulig. Du kan få bivirkninger, inkludert de som er nevnt i avsnitt 4 nedenfor.

Dersom du har glemt å ta Kaftrio

Dersom du har glemt en dose, finn ut hvor lenge det er siden dosen du glemte.

- Dersom det har gått **mindre enn 6 timer**, om morgenen eller om kvelden, ta den(de) glemte tablett(en)e så snart som mulig. Gå deretter tilbake til vanlig doseringsplan.
- Dersom det har gått **mer enn 6 timer**:
 - **Dersom du har glemt en morgendose** av Kaftrio, ta den så snart du husker det. Ikke ta den glemte kveldsdosen av ivakaftor. Ta neste morgendose til vanlig tid.
 - **Dersom du har glemt en kveldsdose** av ivakaftor, skal du ikke ta den glemte dosen. Vent til neste dag og ta morgendosen av Kaftrio-tabletter som vanlig.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for glemte tabletter.

Dersom du avbryter behandling med Kaftrio

Legen forteller deg hvor lenge du skal fortsette å ta Kaftrio. Det er viktig å ta dette legemidlet regelmessig. Ikke gjør noen endringer med mindre legen ber deg gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Mulige tegn på leverproblemer

Leverskade og forverring av leverfunksjonen hos personer med alvorlig leversykdom. Forverring av leverfunksjonen kan være alvorlig og kreve transplantasjon.

Økte leverenzymmer i blodet er vanlig hos pasienter med CF. Dette kan være tegn på leverproblemer:

- smerter eller ubehag i øvre og høyre del av magen (abdomen)
- gulning av huden eller det hvite i øynene
- tap av appetitt
- kvalme eller oppkast
- mørk urin.

Informér lege omgående dersom du får noen av disse symptomene.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- utslett (mer vanlig hos kvinner enn hos menn)

Informér lege omgående dersom du oppdager et utslett.

Andre bivirkninger sett med Kaftrio:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- svimmelhet
- øvre luftveisinfeksjon (forkjølelse)
- smerter i munn og svelg (sår hals)
- tett nese
- mage- eller buksmerter
- diaré
- økte leverenzymmer (tegn på stress i lever)
- endringer i bakterietyper i slim

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- influensa
- unormal pusting (kortpustethet eller pustevansker)
- lavt blodsukker (hypoglykemi)
- rennende nese
- bihuleplager (tette bihuler)

- rødhet eller sårhet i svelget
- øreplager: smerter eller ubehag i øret, øresus, betent trommehinne
- fornemmelse av å snurre rundt (forstyrrelser i indre øre)
- luft i magen (flatulens)
- kviser (akne)
- kløende hud
- kuler i brystet
- kvalme
- økt kreatinkinase (tegn på muskelnedbrytning) sett i blodprøver

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- bryst- og brystvorteplager: betennelse, smerter
- brystforstørrelse hos menn
- blodtrykksøkning
- pipende utpust
- blokkerte ører (tette ører)

Bivirkninger som kan forekomme hos ungdom

Bivirkninger hos ungdom er tilsvarende de som er sett hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kaftrio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteresken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kaftrio

- Virkestoffer er ivakaftor, tezakaftor og eleksakaftor.

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

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 37,5 mg ivakaftor, 25 mg tezakaftor og 50 mg eleksakaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg ivakaftor, 50 mg tezakaftor og 100 mg eleksakaftor.

- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: Hypromellose (E464), hypromelloseacetatsuksinat, natriumlaurylsulfat (E487), krysskarmellosenatrium (E468), mikrokrystallinsk cellulose (E460(i)) og magnesiumstearat (E470b).

- Tablettfilmbrasjering: Hypromellose (E464), hydroksypropylcellulose (E463), titandioksid (E171), talkum (E553b), jernoksid, gult (E172) og jernoksid, rødt (E172).

Se nederst i avsnitt 2 for viktige opplysninger om innholdet i Kaftrio.

Hvordan Kaftrio ser ut og innholdet i pakningen

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 filmbrasjerte tabletter er lys oransje, kapselformede tabletter merket med "T50" på den ene siden og blanke på den andre siden.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmbrasjerte tabletter er oransje, kapselformede tabletter merket med "T100" på den ene siden og blanke på den andre siden.

Kaftrio er tilgjengelig i pakningsstørrelse med 56 tabletter (4 blisterbrett, hvert med 14 tabletter).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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
Storbritannia (Nord-Irland)

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.