

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 75 mg/50 mg/100 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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)

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 Indikasjoner

Kaftrio er indisert i et kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg tabletter til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter fra 12 års alder som er homozygote for *F508del*-mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (*CFTR*)-genet eller heterozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet med en minimal funksjon (MF)-mutasjon (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 to *F508del*-mutasjoner eller én *F508del*-mutasjon og en minimal funksjon-mutasjon ved genotyping (se pkt. 5.1).

Dosering

Anbefalt dose er to tabletter (hver med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg) om morgenen og én ivakaftor 150 mg tablett om kvelden, med ca. 12 timers mellomrom (se Administrasjonsmåte).

Glemt dose

Dersom det er gått 6 timer eller mindre fra morgен- 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 1 (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabell 1: Doseringsanbefalinger ved samtidig bruk av moderate og sterke CYP3A-hemmere				
Moderate CYP3A-hemmere				
	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4*
Morgendose	To ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftortabletter	Én ivakaftortablett	To ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftortabletter	Én ivakaftortablett
Kveldsdose[^]	Ingen dose			
* Fortsett dosering med to ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftortabletter og én ivakaftortablett annenhver dag. [^] Kveldsdosen av ivakaftortabletten skal ikke tas.				
Sterke CYP3A-hemmere				
	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4[#]
Morgendose	To ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftortabletter	Ingen dose	Ingen dose	To ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftortabletter
Kveldsdose[^]	Ingen dose			
[#] Fortsett dosering med to ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftortabletter to ganger i uken, med ca. 3 til 4 dagers mellomrom. [^] Kveldsdosen av ivakaftortabletten 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 2).

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

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) nedsatt leverfunksjon (se tabell 2) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabell 2: Anbefalinger for bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon			
	Lett (Child-Pugh klasse A)	Moderat (Child-Pugh klasse B)*	Sterkt (Child-Pugh klasse C)
Morgen	Ingen dosejustering (to ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftortabletter)	Bruk ikke anbefalt* Dersom det brukes: veksle mellom to ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor tabletter og én ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftortablett annenhver dag	Bør ikke brukes
Kveld	Ingen dosejustering (én ivakaftortablett)	Ingen ivakaftortablett	Bør ikke brukes
* 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.			

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen erfaring hos pasienter med sterkt 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 12 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 der 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

Effekt på leverfunksjonsprøver

Forhøyede transaminaser er vanlig hos pasienter med CF, og er observert hos noen pasienter behandlet med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor (IVA/TEZ/ELX) i kombinasjon med ivakaftor. Kontroll av transaminaser (ALAT og ASAT) anbefales hos alle pasienter før oppstart av behandling, hver 3. måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos pasienter med en anamnese med 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. 4.8).

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 2). Pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon bør ikke behandles med IVA/TEZ/ELX (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter etter organtransplantasjon

IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor 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 ivakaftor og hormonelle antikonsepsjonsmidler. Etter opphør av utslett skal det vurderes å gjenoppta behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor 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 ivakaftor inkluderte ikke pasienter eldre enn 59 år. Doseanbefalinger er basert på den farmakokinetiske profilen og erfaring fra studier med tezakaftor/ivakaftor i kombinasjon med ivakaftor samt monoterapi med ivakaftor.

Interaksjoner med legemidler

CYP3A-induktorer

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

CYP3A-hemmere

Eleksakaftor-, tezakaftor- og ivakaftoreksponeringen øker ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere. Dosen av IVA/TEZ/ELX og ivakaftor må justeres ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5 og tabell 1 i pkt. 4.2).

Katarakter

Tilfeller av ikke-medfødt uklar linse uten synspåvirkning er rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med ivakaftorholdige 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 ivakaftor ikke utelukkes. Øyeundersøkelser før og under behandling anbefales hos pediatriske pasienter som begynner med behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor (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 eleksakaftor, tezakaftor og/eller ivakaftor

CYP3A-induktorer

Eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor er CYP3A-substrater (ivakaftor 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 ivakaftor og rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, reduserte ivakaftors areal under kurven (AUC) signifikant med 89 %. Det forventes også at eleksakaftor- og tezakaftoreksponeringen reduseres ved samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer, og derfor er samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer ikke anbefalt.

Eksempler på sterke CYP3A-induktorer er:

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

CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av itrakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte eleksakaftors AUC 2,8 ganger og tezakaftors AUC 4,0 til 4,5 ganger. Ved samtidig bruk av itrakonazol og ketokonazol økte ivakaftors AUC henholdsvis 15,6 ganger og 8,5 ganger. Dosen av IVA/TEZ/ELX og ivakaftor bør reduseres ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (se tabell 1 i pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Eksempler på sterke CYP3A-hemmere er:

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

Simuleringer har indikert at samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere, som flukonazol, erytromycin, verapamil, kan øke eleksakaftors og tezakaftors AUC ca. 1,9 til 2,3 ganger. Samtidig bruk av flukonazol økte ivakaftors AUC 2,9 ganger. Dosen av IVA/TEZ/ELX og ivakaftor bør reduseres ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (se tabell 1 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 eleksakaftor-, tezakaftor- og ivakaftoreksponeringen. Mat eller drikke som inneholder grapefrukt bør unngås under behandling med IVA/TEZ/ELX og ivakaftor (se pkt. 4.2).

Mulighet for interaksjon med transportproteiner

In vitro-studier har vist at eleksakaftor er et substrat for efflukstransportproteinene P-gp og brystkrefresistensprotein (BCRP), men ikke et substrat for OATP1B1 og OATP1B3. Det forventes ikke at eleksakaftors 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 tezakaftor er et substrat for opptakstransportprotein OATP1B1, og efflukstransportproteinene P-gp og BCRP. Tezakaftor er ikke et substrat for OATP1B3. Det forventes ikke at tezakaftors 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 tezakaftormetabolitt) 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 ivakaftor ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller P-gp. Ivakaftor 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 ivakaftor og M1-IVA. Eventuelle endringer i eksponeringen av M6-IVA forventes ikke å være klinisk relevante.

Legemidler som påvirkes av eleksakaftor, tezakaftor og/eller ivakaftor

CYP2C9-substrater

Ivakaftor kan hemme CYP2C9. Overvåking av internasjonal normalisert ratio (INR) ved bruk av warfarin samtidig med IVA/TEZ/ELX og ivakaftor 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 ivakaftor eller tezakaftor/ivakaftor og digoksin, et sensitivt P-gp-substrat, økte digoksins AUC 1,3 ganger, sammenfallende med ivakaftors svake hemming av P-gp. Bruk av

IVA/TEZ/ELX og ivakaftor 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.

Eleksakaftor og M23-ELX hemmer OATP1B1- og OATP1B3-opptak *in vitro*. Tezakaftor/ivakaftor økte AUC for pitavastatin, et OATP1B1-substrat, 1,2 ganger. Samtidig bruk av IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor 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 eleksakaftor og M23-ELX.

Eleksakaftor og ivakaftor er BCRP-hemmere. Samtidig bruk av IVA/TEZ/ELX og ivakaftor 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 ivakaftor 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 ivakaftor forventes ikke å påvirke effekten til orale antikonseptiva.

Pediatrisk 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 eleksakaftor, tezakaftor eller ivakaftor 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 eleksakaftor, tezakaftor, ivakaftor eller deres metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor 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 eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor på fertilitet hos mennesker. Tezakaftor påvirket ikke indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved klinisk relevante eksponeringer. Eleksakaftor og ivakaftor 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 ivakaftor 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 ivakaftor, tezakaftor/ivakaftor i kombinasjon med ivakaftor samt ved ivakaftor monoterapi (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 ivakaftor 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 ivakaftor, sammenlignet med 1 (0,5 %) for placebo.

Bivirkningstabell

Tabell 3 gjenspeiler bivirkninger observert med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor, tezakaftor/ivakaftor i kombinasjon med ivakaftor og ivakaftor monoterapi. Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Bivirkninger		
MedDRA organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon*, nasofaryngitt	svært vanlige
	Rhinit*, influenza*	vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi*	vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*, svimmelhet*	svært vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	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
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 ivakaftor.

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 96 ukers, åpen studie av sikkerhet og effekt (studie 445-105) for pasienter overført fra studie 445-102 og 445-103, med interimanalyse foretatt for 510 pasienter, inkludert 271 pasienter med ≥ 48 ukers kumulativ behandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor.

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. Ingen pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX seponerte behandlingen på grunn av transaminaseøkning (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 x 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 ivakaftor ble evaluert hos 72 pasienter i alderen 12 til 18 år. Sikkerhetsprofilen er generelt lik hos ungdom og voksne pasienter.

Andre spesielle populasjoner

Med unntak av kjønnsforskjellen for utslett, var sikkerhetsprofilen til IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor 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

Eleksakaftor og tezakaftor 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. Ivakaftor øker sannsynligheten for åpen kanal (eller regulering) i CFTR-proteinet på celleoverflaten.

Den kombinerte effekten av eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor er økt mengde og funksjon av F508del-CFTR på celleoverflaten, som gir økt CFTR-aktivitet målt som CFTR-mediert kloridtransport. Når det gjelder MF-CFTR-varianten, er det uklart om og i hvilken grad kombinasjonen av eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor også øker mengden av mutert MF-CFTR-variant 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 responderer på ivakaftor og tezakaftor/ivakaftor *in vitro*), ble det observert en reduksjon i klorid i svette fra baseline i uke 4 som vedvarte gjennom behandlingsperioden på 24 uker. Behandlingsforskjellen mellom IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor og 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 mellom IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor og tezakaftor/ivakaftor i gjennomsnittlig endring i klorid i svette fra baseline til uke 4, -45,1 mmol/l (95 % KI: -50,1; -40,1; nominell $P < 0,0001$).

Kardiovaskulære effekter

Effekt på QT-tiden

Ved doser opptil 2 ganger maksimal anbefalt dose av eleksakaftor og 3 ganger maksimal anbefalt dose av tezakaftor og ivakaftor, 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 ivakaftor hos pasienter med CF ble påvist i to fase III-studier. Studie 445-102 var en studie av pasienter som hadde én *F508del*-mutasjon og en annen minimal funksjon-mutasjon (MF-mutasjon). En MF-mutasjon er definert som en mutasjon som enten fører til ingen produksjon av CFTR-protein (f.eks. klasse I) eller et CFTR-protein som ikke fungerer til kloridtransport og sannsynligvis ikke vil respondere på andre CFTR-modulatorer (TEZ, IVA eller TEZ/IVA). Studie 445-103 var en studie av pasienter som var homozygote for *F508del*-mutasjonen. Ikke alle CF-genotyper har blitt evaluert klinisk med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor. Hittil foreligger bare kliniske data for F/MF- og F/F-genotyper.

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 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 ivakaftor og tezakaftor/ivakaftor *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*. Ikke alle genotyper ble undersøkt i studien. Totalt 403 pasienter fra 12 års alder (gjennomsnittsalder 26,2 år) ble randomisert og dosert til å få IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor eller placebo. 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 homozygot for *F508del*-mutasjonen. Totalt 107 pasienter fra 12 års alder (gjennomsnittsalder 28,4 år) fikk et regime med tezakaftor/ivakaftor og ivakaftor (tezakaftor/ivakaftor) i en 4 ukers åpen innkjøringsperiode og ble deretter randomisert og dosert til å få IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor eller tezakaftor/ivakaftor i en 4 ukers dobbeltblindet behandlingsperiode. Pasientene hadde en ppFEV₁ ved screening på 40–90 %. Gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline etter innkjøringsperioden med tezakaftor/ivakaftor var 60,9 % (variasjonsbredde: 35,0 %, 89,0 %).

Pasienter i studie 445-102 og 445-103 fortsatte med sin CF-behandling (f.eks. bronkodilatorer, inhalasjonsantibiotika, dornase-alfa og hypertont saltvannssoppløsning), men seponerte eventuell tidligere CFTR-modulatorbehandling. 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 445-102

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 ivakaftor sammenlignet med placebo medførte en signifikant bedring i ppFEV₁ på 14,3 prosentpoeng (95 % KI: 12,7; 15,8; $P < 0,0001$) (tabell 4). 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 ivakaftor hadde ppFEV₁ < 40 prosentpoeng ved baseline. Sikkerhet og effekt i denne undergruppen var sammenfallende med den observert i totalpopulasjonen. Gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom pasienter behandlet med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor og 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 4 for et sammendrag av de primære og viktigste sekundære resultatene.

Tabell 4: Primære og viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 445-102)			
Analyse	Statistikk	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor N = 200
Primære			
Baseline ppFEV ₁ (prosentpoeng)	Gjennomsnitt (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)

Tabell 4: Primære og viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 445-102)			
Analyse	Statistikk	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor N = 200
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 CF-spørreskjema - revidert (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 ivakaftor sammenlignet med et regime med tezakaftor/ivakaftor og ivakaftor (tezakaftor/ivakaftor) medførte en statistisk signifikant bedring i ppFEV₁ på 10,0 prosentpoeng (95 % KI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (tabell 5). Bedring i ppFEV₁ ble observert uavhengig av alder, kjønn, baseline ppFEV₁ og geografisk region.

Se tabell 5 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 5: Primære og viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 445-103)			
Analyse*	Statistikk	Tezakaftor/ ivakaftor# N = 52	IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor N = 55
Primære			
Baseline ppFEV ₁ (prosentpoeng)	Gjennomsnitt (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Gjennomsnittlig absolutt endring i ppFEV ₁ fra baseline til uke 4 (prosentpoeng)	Behandlingsforskjell (95 % KI) <i>P</i> -verdi Endring innen gruppe (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Viktigste sekundære			
Baseline klorid i svette (mmol/l)	Gjennomsnitt (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Gjennomsnittlig 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 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Baseline CF-spørreskjema - revidert (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) <i>P</i> -verdi Endring innen gruppe (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> < 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 tezakaftor/ivakaftor og ivakaftor. # Regime med tezakaftor/ivakaftor og ivakaftor			

Studie 445-105

En pågående 96 ukers åpen forlengelsesstudie for evaluering av sikkerhet og effekt av langtidsbehandling med IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor gjennomføres hos pasienter overført fra studie 445-102 og 445-103. I denne åpne forlengelsesstudien fikk alle pasientene IVA/TEZ/ELX. For pasienter overført fra studie 445-102 (n = 400) og 445-103 (n = 107) ble en interimanalyse foretatt da de fullførte uke 24-besøket i studie 445-105.

Pasienter som var homozygote for *F508del*-mutasjonen og fikk IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med ivakaftor i studie 445-103, og fortsatte med samme behandling i studie 445-105, viste vedvarende bedring i ppFEV₁, CFQ-R respirasjonsdomene-score og klorid i svette til og med uke 28 av kumulativ behandling (dvs. til og med uke 24 i studie 445-105). Resultatene for årlig hendelsesrate for lungeeksaserbasjon til og med uke 28 av kumulativ behandling (dvs. til og med uke 24 i studie 445-105) og BMI og BMI-z-score til og med uke 28 av kumulativ behandling (i uke 24 i studie 445-105), var sammenfallende med de sett hos pasienter med genotypene undersøkt i studie 445-102.

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor er lik hos friske, voksne forsøkspersoner og pasienter med CF. Etter oppstart av dosering én gang daglig med eleksakaftor og tezakaftor og to

ganger daglig med ivakaftor, nådde plasmakonsentrasjonen av eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor steady state innen henholdsvis ca. 7 dager for eleksakaftor, 8 dager for tezakaftor og 3–5 dager for ivakaftor. Ved dosering med IVA/TEZ/ELX til steady state, er akkumuleringsforholdet ca. 3,6 for eleksakaftor, 2,8 for tezakaftor og 4,7 for ivakaftor. De viktigste farmakokinetiske parametrene for eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor ved steady state hos pasienter med CF fra 12 års alder er vist i tabell 6.

Tabell 6: Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre for eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor ved steady state hos pasienter med CF fra 12 års alder			
	Virkestoff	C_{max} (mikrog/ml)	AUC_{0-24t} eller AUC_{0-12t} (mikrog-time/ml)*
Ivakaftor 150 mg hver 12. time/ tezakaftor 100 mg og eleksakaftor 200 mg én gang daglig	Eleksakaftor	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tezakaftor	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Ivakaftor	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
*AUC _{0-24t} for eleksakaftor og tezakaftor og AUC _{0-12t} for ivakaftor SD: standardavvik, C _{max} : maksimal observert konsentrasjon, AUC: areal under konsentrasjon-mot-tid-kurven.			

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av eleksakaftor administrert oralt etter et måltid er ca. 80 %. Eleksakaftor 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 tezakaftor og ivakaftor er henholdsvis ca. 3 timer (2 til 4 timer) og 4 timer (3 til 6 timer).

Eleksakaftoreksponeringen (AUC) økte ca. 1,9 til 2,5 ganger når det ble administrert sammen med et moderat fettholdig måltid sammenlignet med fastende tilstand. Ivakaftoreksponeringen økte ca. 2,5 til 4 ganger når det ble administrert sammen med fettholdige måltider sammenlignet med fastende tilstand, mens mat ikke påvirket tezakaftoreksponeringen.

Distribusjon

Eleksakaftor er > 99 % plasmaproteinbundet, og tezakaftor er ca. 99 % plasmaproteinbundet, i begge tilfeller hovedsakelig til albumin. Ivakaftor 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 ivakaftor var gjennomsnittlig (±SD) tilsynelatende distribusjonsvolum for eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor henholdsvis 53,7 liter (17,7), 82,0 liter (22,3) og 293 liter (89,8). Eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor går ikke fortrinnsvis inn i humane erytrocytter.

Biotransformasjon

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

Tezakaftor blir omfattende metabolisert hos mennesker, hovedsakelig av CYP3A4/5. Etter oral administrering av en enkeltdose på 100 mg ¹⁴C-tezakaftor til friske, mannlige forsøkspersoner var M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ de 3 sirkulerende hovedmetabolittene til tezakaftor hos mennesker. M1-TEZ har tilsvarende potens som tezakaftor, og anses å være farmakologisk aktiv. M2-TEZ er mye mindre farmakologisk aktiv enn tezakaftor 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 tezakaftor.

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

Effekten av CYP3A4*22 heterozygot genotype på eksponeringen av tezakaftor, ivakaftor og eleksakaftor er sammenfallende med effekten av samtidig administrering av en svak CYP3A4-hemmer, som ikke er klinisk relevant. Dosejustering av tezakaftor, ivakaftor og eleksakaftor 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 eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor 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 eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor etter administrering av ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor 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 tezakaftor etter administrering av ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor kombinasjonstabletter med fast dose er 11,9 (3,79) timer.

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

Etter oral administrering av ^{14}C -tezakaftor 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 -ivakaftor alene, ble mesteparten av ivakaftor (87,8 %) eliminert i feces etter metabolisering.

For eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor var det ubetydelig urinutskillelse av uendret legemiddel.

Nedsatt leverfunksjon

Eleksakaftor alene eller i kombinasjon med tezakaftor og ivakaftor har ikke blitt undersøkt hos forsøkspersoner med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15). Etter gjentatte doser med eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor 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 eleksakaftor, 73 % høyere AUC og 70 % høyere C_{\max} for M23-ELX, 20 % høyere AUC men lik C_{\max} for tezakaftor, 22 % lavere AUC og 20 % lavere C_{\max} for M1-TEZ og 1,5 ganger høyere AUC og 10 % høyere C_{\max} for ivakaftor sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi. Effekten av moderat nedsatt leverfunksjon på samlet eksponering (basert på summen av verdier for eleksakaftor og dets M23-ELX-metabolitt) var 36 % høyere AUC og 24 % høyere C_{\max} sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi.

Tezakaftor og ivakaftor

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

Ivakaftor

I en studie med ivakaftor alene, hadde forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon lik C_{\max} for ivakaftor, men ca. 2 ganger høyere $\text{AUC}_{0-\infty}$ for ivakaftor sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi.

Nedsatt nyrefunksjon

Eleksakaftor alene eller i kombinasjon med tezakaftor og ivakaftor er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (eGFR under 30 ml/minutt) eller hos pasienter med terminal nyresykdom.

I farmakokinetikkstudier hos mennesker med eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor, var det minimal eliminasjon av eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor 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 eleksakaftoreksponeringen lik hos de 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 tezakaftor alene eller i kombinasjon med ivakaftor 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 tezakaftor signifikant.

Kjønn

De farmakokinetiske parametrene til eleksakaftor (244 menn sammenlignet med 174 kvinner), tezakaftor og ivakaftor er like hos menn og kvinner.

Etnisitet

Etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på eleksakaftoreksponeringen 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 tezakaftor 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 ivakaftor 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 ivakaftor inkluderte ingen pasienter over 59 år som kunne bidra til å fastslå om responsen hos disse pasientene er forskjellig fra den hos yngre voksne.

Pediatrik populasjon

Eleksakaftor-, tezakaftor- og ivakaftoreksponeringen observert i fase III-studier bestemt ved populasjonsfarmakokinetisk analyse er presentert etter aldersgruppe i tabell 7. Eksponeringen av eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor hos pasienter i alderen 12 til under 18 år er lik den hos voksne pasienter.

Aldersgruppe	Dose	Eleksakaftor AUC_{0-24t,SS} (mikrog·time/ ml)	Tezakaftor AUC_{0-24t,SS} (mikrog·time/ ml)	Ivakaftor AUC_{0-12t,SS} (mikrog·time/ ml)
Ungdomspasienter (12 til < 18 år) (N = 72)	ivakaftor 150 mg hver 12. time/ tezakaftor 100 mg én gang daglig/ eleksakaftor 200 mg én gang daglig	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Voksne pasienter (≥ 18 år) (N = 179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	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 eller gentoksisitet. For tiden gjennomføres en vurdering av eleksakaftors 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 eleksakaftor og dets metabolitt) hos hannrotter og 25 mg/kg/døgn (4 ganger MRHD basert på summen av AUC for eleksakaftor og dets metabolitt) hos hunnrotter. Hos rotter, ved doser høyere enn den maksimale tolererte dosen (MTD), korrelerte degenerasjon og atrofi i sædrør med oligo-/aspermi og cellerester i bitestikler. I testikler hos hannhunder hvor 14 mg/kg/døgn eleksakaftor (14 ganger MRHD basert på summen av AUC for eleksakaftor 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.

Eleksakaftor 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 eleksakaftor og dets metabolitt [for rotte] og AUC for eleksakaftor [for kanin]) med utviklingsfunn begrenset til lavere gjennomsnittlig fostervekt ved ≥ 25 mg/kg/døgn.

Placentapassasje av eleksakaftor 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 tezakaftor ble observert hos drektige rotter.

Ivakaftor

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

Fertilitet og graviditet

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

I den pre- og postnatale studien ga ivakaftor redusert overlevelseshets- 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 ivakaftor og dets metabolitter hos voksne mennesker ved MRHD. Placentapassasje av ivakaftor ble observert hos drektige rotter og kaniner.

Juvenile dyr

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

Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

Toksisitetstester ved gjentatt dosering av kombinasjonen hos rotter og hunder, som omfattet samtidig administrering av eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor 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 Hjelpetoffer

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

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning bestående av PCTFE (polyklortrifluoretylen)/PVC (polyvinylklorid) med papirbelagt deksel av aluminiumsfolie.

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1468/001

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

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 milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1468/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kaftrio

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 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)

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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
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 tabletter
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 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 12 års alder som har CF, med visse genetiske mutasjoner**. Dette kan enten være to F508del-mutasjoner eller en F508del-mutasjon og en annen mutasjon kalt en minimal funksjon-mutasjon. En minimal funksjon-mutasjon er definert som en mutasjon som medfører at det ikke produseres CFTR-protein, eller det produseres et CFTR-protein som ikke fungerer, og som sannsynligvis ikke vil respondere på behandling med andre CFTR-modulatorer (ivakaftor og tezakaftor/ivakaftor). Kaftrio er tiltenkt langtidsbehandling.

Kaftrio virker på et protein kalt CFTR (*cystisk fibrose transmembran konduktansregulator*). Proteinet 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 leverenzzymer tidligere. Leverenzzymer 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 12 år

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 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.
- **Blodtrykksenkende 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.

Anbefalt dose for pasienter fra 12 års alder

Kaftrio tas vanligvis sammen med ivakaftor.

- **Ta to Kaftrio-tabletter om morgenen.** De er merket med "T100".
- **Ta én ivakaftor 150 mg tablett om kvelden.**

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

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. 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).
 - Tablettfilm-drasjering: 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 75 mg/50 mg/100 mg filmdrasjerte 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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
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

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

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

Ελλάδα
Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρία
Λ. Κηφισίας 62
GR-151 25 Αθήνα
Τηλ: +30 (211) 2120535

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.