

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg ivakaftor, 50 mg tezakaftor och 100 mg elexakaftor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Orange, kapselformad tablett, präglad med ”T100” på ena sidan och omärkt på den andra (mått 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Kaftrio är avsett för en kombinationsregim med ivakaftor 150 mg tabletter för behandling av cystisk fibros (CF) hos patienter 12 år och äldre som är homozygota för mutationen *F508del* i *CFTR*-genen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) eller heterozygota för *F508del* i *CFTR*-genen med en minimal funktionsmutation (MF) (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Kaftrio ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla CF. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas för att bekräfta förekomsten av två *F508del*-mutationer eller förekomst av en *F508del*-mutation och en minimal funktionsmutation med användning av en genotypningsanalys (se avsnitt 5.1).

#### Dosering

Rekommenderad dos är två tabletter (var och en innehållande ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg) som tas på morgonen, och en ivakaftor 150 mg tablett som tas på kvällen, med ungefär 12 timmars mellanrum (se Administreringsätt).

#### *Glömd dos*

Om 6 timmar eller mindre har förflutit sedan den glömda morgon- eller kvällsdosen, ska patienten ta den glömda dosen så snart som möjligt och sedan fortsätta enligt den planerade doseringen.

Om mer än 6 timmar har förflutit sedan:

- den glömda morgondosen, ska patienten ta den glömda dosen så snart som möjligt och inte ta den glömda kvällsdosen. Nästa planerade morgondos ska tas vid den vanliga tidpunkten.
- den glömda kvällsdosen, ska patienten inte ta den glömda dosen. Nästa planerade morgondos ska tas vid den vanliga tidpunkten.

Morgon- och kvällsdoserna ska inte tas vid samma tidpunkt.

### Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Vid samtidig administrering av måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. flukonazol, erytromycin och verapamil) eller starka CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin och klaritromycin) ska dosen minskas enligt tabell 1 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

<b>Tabell 1: Doseringsschema vid samtidig användning av måttliga och starka CYP3A-hämmare</b>				
<b>Måttliga CYP3A-hämmare</b>				
	<b>Dag 1</b>	<b>Dag 2</b>	<b>Dag 3</b>	<b>Dag 4*</b>
<b>Morgondos</b>	Två ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter	En ivakaftor-tablett	Två ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter	En ivakaftor-tablett
<b>Kvällsdos<sup>^</sup></b>	Ingen dos			
* Fortsätt dosering med två ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter och en ivakaftor-tablett varannan dag. <sup>^</sup> Kvällsdosen av tablett ivakaftor ska inte tas.				
<b>Starka CYP3A-hämmare</b>				
	<b>Dag 1</b>	<b>Dag 2</b>	<b>Dag 3</b>	<b>Dag 4<sup>#</sup></b>
<b>Morgondos</b>	Två ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter	Ingen dos	Ingen dos	Två ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter
<b>Kvällsdos<sup>^</sup></b>	Ingen dos			
<sup>#</sup> Fortsätt dosering med två ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter två gånger i veckan med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. <sup>^</sup> Kvällsdosen av tablett ivakaftor ska inte tas.				

### Särskilda patientgrupper

#### Äldre population

Ingen dosjustering rekommenderas för den äldre patientpopulationen (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) rekommenderas ej. När det gäller patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska Kaftrio endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna. Om det används ska det ske med försiktighet och med reducerad dos (se tabell 2).

Inga studier har utförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), men exponeringen förväntas vara högre än hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med Kaftrio.

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) nedsatt leverfunktion (se tabell 2) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

<b>Tabell 2: Rekommendation vid användning till patienter med nedsatt leverfunktion</b>			
	<b>Lindrig (Child-Pugh klass A)</b>	<b>Måttlig (Child-Pugh klass B)*</b>	<b>Svår (Child-Pugh klass C)</b>
<b>Morgon</b>	Ingen dosjustering (två ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter)	Rekommenderas ej* Om Kaftrio används: två ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter omväxlande med en ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tablett varannan dag	Ska ej användas
<b>Kväll</b>	Ingen dosjustering (en ivakaftor-tablett)	Ingen ivakaftor-tablett	Ska ej användas
* När det gäller patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska Kaftrio endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna.			

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns ingen erfarenhet av användning av Kaftrio till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Kaftrio i kombination med ivakaftor för barn yngre än 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

### Administreringssätt

För oral användning. Patienter ska instrueras att svälja tablettorna hela. Tablettorna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs. Eftersom det för närvarande saknas tillgängliga data som stöder andra administreringssätt rekommenderas inte att tablettorna tuggas eller krossas.

Kaftrio ska tas tillsammans med mat som innehåller fett. Exempel på måltider eller mellanmål som innehåller fett är sådana som tillagats med smör eller olja, eller som innehåller ägg, ost, nötter, standardmjölk eller kött (se avsnitt 5.2).

Mat eller dryck som innehåller grapefrukt ska undvikas under behandlingen med Kaftrio (se avsnitt 4.5).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Effekt på leverfunktionsprover

Förhöjda transaminaser är vanliga hos patienter med CF och har observerats hos vissa patienter som behandlats med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (IVA/TEZ/ELX) i kombination med ivakaftor. Kontroll av transaminaser (ALAT och ASAT) rekommenderas hos alla patienter innan insättning av behandling, var 3:e månad under det första året av behandlingen och därefter en gång per år. För patienter med en anamnes på transaminasförhöjningar ska mer frekvent övervakning övervägas. Vid ALAT eller ASAT >5 x den övre normalgränsen (ULN) eller ALAT eller ASAT >3 x ULN med bilirubin >2 x ULN ska doseringen avbrytas och laboratorieprover följas noga tills dess de avvikande nivåerna har normaliserats. När transaminasnivåerna sjunkit till normalnivå ska fördelarna och riskerna med att återuppta behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8).

### Nedsatt leverfunktion

Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte. När det gäller patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska behandling med IVA/TEZ/ELX endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna. Om det används ska det ske med försiktighet och med reducerad dos (se tabell 2). Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med IVA/TEZ/ELX (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion/njursjukdom i slutstadiet, varför försiktighet rekommenderas i denna population (se avsnitt 5.2).

## Patienter efter organtransplantation

IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor har inte studerats hos patienter med CF som har genomgått organtransplantation. Användning till transplanterade patienter rekommenderas därför inte. Se avsnitt 4.5 för interaktioner med ofta använda immunsuppressiva läkemedel.

## Hudutslag

Hudutslag förekom oftare hos kvinnor än hos män, särskilt hos kvinnor som använde hormonella preventivmedel. Hormonella preventivmedel som bidragande orsak till utslagen kan inte uteslutas. Man ska överväga att avbryta behandlingen med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor och hormonella preventivmedel hos patienter som använder hormonella preventivmedel och får hudutslag. När utslaget försvunnit ska man överväga om det är lämpligt att återuppta IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor utan hormonella preventivmedel. Om utslaget inte kommer tillbaka kan återupptagen användning av hormonella preventivmedel övervägas (se avsnitt 4.8).

## Äldre population

I kliniska studier av IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor deltog inte patienter som var över 59 år. Dosrekommendationerna baseras på den farmakokinetiska profilen och resultat från studier med tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor och ivakaftor som monoterapi.

## Läkemedelsinteraktioner

### *CYP3A-inducerare*

Exponeringen för ivakaftor är signifikant lägre och exponeringen för elexakaftor och tezakaftor förväntas minska vid samtidig användning av CYP3A-inducerare, vilket eventuellt leder till minskad effekt av IVA/TEZ/ELX och ivakaftor; samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

### *CYP3A-hämmare*

Exponeringen för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor är högre vid samtidig administrering av starka eller måttliga CYP3A-hämmare. Dosen av IVA/TEZ/ELX och ivakaftor ska justeras vid samtidig användning av starka eller måttliga hämmare av CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5 och tabell 1 i avsnitt 4.2).

## Katarakter

Fall av icke medfödda linsgrumlingar utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med ivakaftorinnehållande regimer. Även om det i vissa fall fanns andra riskfaktorer (såsom användning av kortikosteroider och exponering för strålning) kan en möjlig risk i samband med behandling med ivakaftor inte uteslutas. Oftalmologiska undersökningar rekommenderas hos pediatrika patienter vid behandlingsstart med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor och som uppföljningskontroll (se avsnitt 5.3).

## Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för elexakaftor, tezakaftor och/eller ivakaftor

#### *CYP3A-inducerare*

Elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor är CYP3A-substrat (ivakaftor är ett känsligt CYP3A-substrat). Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare kan resultera i minskade exponeringar och därmed

minskad effekt av IVA/TEZ/ELX. När ivakaftor administrerades samtidigt med rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, minskade arean under kurvan (AUC) för ivakaftor signifikant med 89 %. Exponeringar för elexakaftor och tezakaftor förväntas också minska under samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare. Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare rekommenderas därför inte.

Exempel på starka CYP3-inducerare är:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*).

#### *CYP3A-hämmare*

Samtidig administrering av itraconazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade AUC för elexakaftor 2,8 gånger och AUC för tezakaftor 4,0-4,5 gånger. Vid samtidig administrering av itraconazol och ketokonazol ökade AUC för ivakaftor 15,6 gånger respektive 8,5 gånger. Dosen av IVA/TEZ/ELX och ivakaftor ska minskas vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (se tabell 1 i avsnitt 4.2 samt avsnitt 4.4).

Exempel på starka CYP3A-hämmare är:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol och vorikonazol
- telitromycin och klaritromycin.

Simuleringar har visat att samtidig administrering av måttliga CYP3A-hämmare, flukonazol, erytromycin och verapamil kan leda till en 1,9–2,3-faldig ökning av AUC för elexakaftor och tezakaftor. Samtidig administrering av flukonazol ökade AUC för ivakaftor 2,9 gånger. Dosen av IVA/TEZ/ELX och ivakaftor ska minskas vid samtidig användning av måttliga CYP3A-hämmare (se tabell 1 i avsnitt 4.2 samt avsnitt 4.4).

Exempel på måttliga CYP3A-hämmare är:

- flukonazol
- erytromycin.

Samtidig administrering av grapefruktjuice, som innehåller en eller flera komponenter som måttligt hämmar CYP3A, kan öka exponeringen för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor. Mat eller dryck som innehåller grapefrukt ska därför undvikas under behandling med IVA/TEZ/ELX och ivakaftor (se avsnitt 4.2).

#### *Risk för interaktion med transportörer*

*In vitro*-studier visade att elexakaftor är ett substrat för effluxtransportörerna P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP) men inte substrat för OATP1B3 eller OATP1B3. Exponeringen för elexakaftor förväntas inte påverkas signifikant av samtidig användning av hämmare av P-gp eller BCRP till följd av dess höga inre permeabilitet och låga sannolikhet att utsöndras intakt.

*In vitro*-studier visade att tezakaftor är ett substrat för upptagstransportören OATP1B1 och effluxtransportörerna P-gp och BCRP. Tezakaftor är inte ett substrat för OATP1B3. Exponeringen för tezakaftor förväntas inte påverkas markant av samtidiga hämmare av OATP1B1, P-gp eller BCRP till följd av dess höga inre permeabilitet och låga sannolikhet att utsöndras intakt. Exponeringen för M2-TEZ (en tezakaftormetabolit) kan emellertid ökas av hämmare av P-gp. När hämmare av P-gp (t.ex. ciklosporin) används tillsammans med IVA/TEZ/ELX ska det därför göras med försiktighet.

*In vitro*-studier visade att ivakaftor inte är ett substrat för OATP1B1, OATP1B3 eller P-gp. Ivakaftor och dess metaboliter är BCRP-substrat *in vitro*. Till följd av dess höga inre permeabilitet och låga sannolikhet att utsöndras intakt, förväntas samtidig administrering av BCRP-hämmare inte påverka exponeringen för ivakaftor och M1-IVA, och potentiella förändringar i M6-IVA-exponeringar förväntas inte vara kliniskt relevanta.

## Läkemedel som påverkas av elexakaftor, tezakaftor och/eller ivakaftor

### *CYP2C9-substrat*

Eftersom ivakaftor kan hämma CYP2C9 rekommenderas att internationell normaliserad kvot (International Normalised Ratio, INR) följs under samtidig administrering av warfarin, IVA/TEZ/ELX och ivakaftor. Andra läkemedel för vilka exponeringen kan öka är glimepirid och glipizid. Dessa läkemedel ska användas med försiktighet.

### *Risk för interaktion med transportörer*

Vid samtidig administrering av ivakaftor eller tezakaftor/ivakaftor och digoxin, ett känsligt P-gp-substrat, ökade AUC för digoxin 1,3-faldigt, som överensstämde med svag hämning av P-gp orsakad av ivakaftor. Administrering av IVA/TEZ/ELX och ivakaftor kan öka systemisk exponering av läkemedel som är känsliga P-gp-substrat, vilket i sin tur kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar. Vid samtidig användning av digoxin eller andra P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index, såsom ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus, ska detta ske med försiktighet och lämplig övervakning.

Elexakaftor och M23-ELX hämmar upptagningsförmågan hos OATP1B1 och OATP1B3 *in vitro*. Tezakaftor/ivakaftor ökade AUC för pitavastatin, ett OATP1B1-substrat, med 1,2 gånger. Samtidig administrering av IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor kan öka exponeringen för läkemedel som är substrat till dessa transportörer, t.ex. statiner, glyburid, nateglinid och repaglinid. Vid användning samtidigt med substrat till OATP1B1 eller OATP1B3 ska detta ske med försiktighet och under lämplig övervakning. Bilirubin är substrat till OATP1B1 och OATP1B3. I studie 445-102 observerades en lätt ökning av genomsnittligt totalt bilirubin (en förändring på upp till 4,0 µmol/l från baslinjen). Detta fynd stämmer överens med den hämning *in vitro* av bilirubintransportörerna OATP1B1 och OATP1B3 som orsakas av elexakaftor och M23-ELX.

Elexakaftor och ivakaftor hämmar BCRP. Samtidig administrering av IVA/TEZ/ELX och ivakaftor kan öka exponeringen för läkemedel som är substrat till BCRP, t.ex. rosuvastatin. Samtidig användning av BCRP-substrat ska ske under lämplig övervakning.

## Hormonella preventivmedel

IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor har studerats tillsammans med etinylestradiol/levonorgestrel men någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för p-pillret kunde inte ses. IVA/TEZ/ELX och ivakaftor väntas inte påverka effekten av orala preventivmedel.

## Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av elexakaftor, tezakaftor eller ivakaftor hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd ska man undvika användning av IVA/TEZ/ELX under graviditet.

### Amning

Det är okänt om elexakaftor, tezakaftor, ivakaftor eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska djurdata har visat att elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor utsöndras i mjölken hos lakterande honråttor (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från

behandling med IVA/TEZ/ELX efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av elexakaftor, tezakaftor eller ivakaftor på fertiliteten hos människa. Tezakaftor hade inga effekter på index för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- eller honrättor vid kliniskt relevanta exponeringar. Elexakaftor och ivakaftor påverkade fertiliteten hos råttor (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Yrsel har rapporterats hos patienter som fått IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor, tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor samt ivakaftor som monoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter som får yrsel ska därför informeras om att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen avklingat.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter 12 år och äldre som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor var huvudvärk (17,3 %), diarré (12,9 %) och övre luftvägsinfektion (11,9 %).

Allvarliga biverkningar i form av hudutslag rapporterades hos 3 patienter (1,5 %) som behandlades med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor, jämfört med hos 1 patient (0,5 %) av dem som fick placebo.

##### Tabell över biverkningar

I tabell 3 redovisas de biverkningar som observerats med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor, tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor samt ivakaftor som monoterapi. Biverkningarna anges enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvenskategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Tabell 3: Biverkningar</b>		
<b>MedDRA-klassificering av organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Övre luftvägsinfektion*, nasofaryngit	mycket vanliga
	Rinit*, influensa*	vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hypoglykemi*	vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk*, yrsel*	mycket vanliga
<b>Öron och balansorgan</b>	Öronvärk, öronbesvär, tinnitus, hyperemi i trumhinnan, vestibulära besvär	vanliga
	Täppta hörselgångar	mindre vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Orofaryngeal smärta, nästäppa*	mycket vanliga
	Rinorré*, täppta bihålor, svalgrodnad, onormal andning*	vanliga
	Väsande andning*	mindre vanliga



<b>Tabell 3: Biverkningar</b>		
<b>MedDRA-klassificering av organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Magtarmkanalen</b>	Diarré*, buksmärta*	mycket vanliga
	Illamående, övre buksmärta*, flatulens*	vanliga
<b>Lever och gallvägar</b>	Förhöjda transaminaser	mycket vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas*, förhöjt aspartataminotransferas*	vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Utslag*	mycket vanliga
	Akne*, pruritus*	vanliga
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Knöl i bröstet	vanliga
	Bröstkörtelinflammation, gynekomasti, bröstvärtbesvär, smärta i bröstvårtorna	mindre vanliga
<b>Undersökningar</b>	Bakterier i sputum	mycket vanliga
	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*	vanliga
	Förhöjt blodtryck*	mindre vanliga
*Biverkningar som observerades i kliniska studier med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor.		

Säkerhetsdata från följande studier stämde överens med säkerhetsdata observerade i studie 445-102.

- En 4 veckor lång randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll där 107 patienter deltog (studie 445-103).
- En 96 veckor lång öppen säkerhets- och effektstudie (studie 445-105) med patienter som gick över från studie 445-102 och 445-103, med interimsanalys utförd på 510 patienter varav 271 patienter hade fått  $\geq 48$  veckors sammantagen behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Transaminasförhöjningar*

I studie 445-102 var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT)  $>8$ ,  $>5$  eller  $>3$  x ULN 1,5 %, 2,5 % respektive 7,9 % hos patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX och 1,0 %, 1,5 % respektive 5,5 % hos placebobehandlade patienter. Incidensen för biverkningar i form av förhöjda transaminaser var 10,9 % hos patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX och 4,0 % hos placebobehandlade patienter. Inga patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

#### *Hudutslag*

I studie 445-102 var incidensen för hudutslag (t.ex. utslag, pruritiskt utslag) 10,9 % hos patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX och 6,5 % hos placebobehandlade patienter. Utslagen var oftast lindriga till måttliga i svårighetsgrad. Incidensen för hudutslag per kön var 5,8 % hos män och 16,3 % hos kvinnor som behandlades med IVA/TEZ/ELX och 4,8 % hos män och 8,3 % hos kvinnor som behandlades med placebo. Hos patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX var incidensen för hudutslag 20,5 % hos kvinnor som använde hormonella preventivmedel och 13,6 % hos kvinnor som inte använde hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.4).

#### *Förhöjt kreatinfosfokinas*

I studie 445-102 var incidensen för maximal kreatinfosfokinas  $>5$  x the ULN 10,4 % hos patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX och 5,0 % hos placebobehandlade patienter. Den observerade ökningen av kreatinfosfokinas var oftast övergående och asymtomatisk och föregicks i många fall av fysisk aktivitet. Inga patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX avbröt behandlingen på grund av förhöjd kreatinfosfokinas.

### *Förhöjt blodtryck*

I studie 445-102 var den maximala ökningen av genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck från baslinjen 3,5 mmHg respektive 1,9 mmHg hos patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX (baslinjevärde: systoliskt 113 mmHg och diastoliskt 69 mmHg), och 0,9 mmHg respektive 0,5 mmHg för placebobehandlade patienter (baslinjevärde: systoliskt 114 mmHg och diastoliskt 70 mmHg).

Andelen patienter som vid minst två tillfällen hade ett systoliskt blodtryck på >140 mmHg eller diastoliskt blodtryck på >90 mmHg var 5,0 % respektive 3,0 % hos patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX, jämfört med 3,5 % respektive 3,5 % hos placebobehandlade patienter.

### Pediatrisk population

Säkerhetsdata för IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor har utvärderats hos 72 patienter mellan 12 och 18 års ålder. Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande hos ungdomar och vuxna.

### Andra särskilda patientgrupper

Med undantag av skillnader mellan könen vad gäller hudutslag, var säkerhetsprofilen för IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor i allmänhet likartad för alla undergrupper av patienter, inklusive analys enligt ålder, procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under en sekund (ppFEV<sub>1</sub>) vid baslinjen, samt geografiskt område.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen specifik antidot tillgänglig mot överdosering av IVA/TEZ/ELX. Behandlingen av överdosering består av allmänna stödåtgärder, däribland övervakning av vitala parametrar och observation av patientens kliniska status.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen, ATC-kod: R07AX32

### Verkningsmekanism

Elexakaftor och tezakaftor är CFTR-korrigerare som binder till olika platser på CFTR-proteinet och har en additiv effekt genom att underlätta de cellulära processerna och transportererna av F508del-CFTR att öka mängden CFTR-protein som överförs till cellytan jämfört med varje molekyl var för sig. Ivakaftor ökar sannolikheten för öppen kanal (eller grind) hos CFTR-proteinet på cellytan.

Den kombinerade effekten av elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor är en ökad mängd och förstärkt funktion av F508del-CFTR på cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport. Beträffande MF-CFTR-varianten (MF: minimal funktion) har det inte klarlagts om och i vilken utsträckning kombinationen av elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor även ökar mängden muterad MF-CFTR-variant på cellytan och ökar sannolikheten för öppen kanal (eller grind).

## Farmakodynamisk effekt

### *Effekter på svettklorid*

I studie 445-102 (patienter med en *F508del*-mutation i en allel och en mutation i den andra allelen som predikerar antingen avsaknad av produktion av CFTR-protein eller ett CFTR-protein som inte reagerar på ivakaftor och tezakaftor/ivakaftor *in vitro*), sågs en minskning av svettklorid från baslinjen vid vecka 4 som kvarstod under den 24 veckor långa behandlingsperioden. Behandlingsskillnaden mellan IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor och placebo i genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 var  $-41,8$  mmol/l (95 % KI:  $-44,4$ ;  $-39,3$ ;  $P < 0,0001$ ).

I studie 445-103 (patienter homozygota för mutationen *F508del*) var behandlingsskillnaden mellan IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor och tezakaftor/ivakaftor i genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen vid vecka 4  $-45,1$  mmol/l (95 % KI:  $-50,1$ ;  $-40,1$ ;  $P < 0,0001$ ).

### *Kardiovaskulära effekter*

#### Effekt på QT-intervallet

Vid doser på upp till 2 gånger maximal rekommenderad dos av ivakaftor och 3 gånger maximal rekommenderad dos av tezakaftor och ivakaftor förlängdes inte QT/QTc-intervallet hos friska försökspersoner i någon kliniskt relevant omfattning.

#### Hjärtfrekvens

I studie 445-102 observerades en genomsnittlig sänkning av hjärtfrekvensen på 3,7 till 5,8 slag per minut (bpm) från baslinjen (76 bpm) hos patienterna som behandlades med IVA/TEZ/ELX.

## Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor hos patienter med CF påvisades i två fas 3-studier. Studie 445-102 var en studie på patienter som hade en *F508del*-mutation och en andra minimal funktionsmutation (MF). En MF-mutation definieras som en som antingen leder till avsaknad av produktion av CFTR-protein (t.ex. klass I) eller ett CFTR-protein som inte fungerar för att transportera klorid och sannolikt inte svarar på andra CFTR-modulatorer (TEZ, IVA eller TEZ/IVA). Studie 445-103 var en studie på patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen. Alla CF-genotyper har dock inte kliniskt utvärderats med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor. Till dags dato finns endast kliniska data för genotyperna F/MF och F/F.

Studie 445-102 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor på patienter som hade en *F508del*-mutation på en allel och en MF-mutation på den andra allelen. CF-patienter som var lämpliga för denna studie måste ha mutationer i klass I som predikerade avsaknad av produktion av CFTR-protein (inklusive meningslösa mutationer, kanoniska skarvmutationer och inskotts-/deletions-frameshift-mutationer, både små [ $\leq 3$  nukleotida] och icke-små [ $> 3$  nukleotida]) samt missensmutationer, vilka resulterar i CFTR-protein som inte transporterar klorid och inte svarar på ivakaftor och tezakaftor/ivakaftor *in vitro*. De mest frekventa allelerna med minimal funktion som bedömdes i studien var *G542X*, *W1282X*, *R553X* och *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* och *1898+1G→A*; *3659delC* och *394delTT*; *CFTRdele2,3*; och *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* och *R560T*. Alla genotyper bedömdes inte i studien. Totalt 403 patienter 12 år och äldre (medelålder 26,2 år) randomiserades och fick antingen IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor eller placebo. Patienter hade en ppFEV<sub>1</sub> vid screening på 40-90 %. Genomsnittlig ppFEV<sub>1</sub> vid baslinjen var 61,4 % (intervall: 32,3 % till 97,1 %).

Studie 445-103 var en 4 veckor lång, randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll på patienter som är homozygota för mutationen *F508del*. Totalt fick 107 patienter 12 år och äldre (medelålder 28,4 år) tezakaftor/ivakaftor och ivakaftor-regimen (tezakaftor/ivakaftor) under en 4 veckors öppen inkörningsperiod och randomiserades och behandlades sedan med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor eller tezakaftor/ivakaftor under en 4 veckors dubbelblind behandlingsperiod. Patienter hade

en ppFEV<sub>1</sub> vid screening på 40-90 %. Genomsnittlig ppFEV<sub>1</sub> vid baslinjen efter inkörningsperioden på tezakaftor/ivakaftor var 60,9% (intervall: 35,0 % till 89,0 %).

Patienter i studie 445-102 och 445-103 fortsatte med sina behandlingar för CF (t.ex. bronkdilaterare, antibiotika i inhalationsform, dornas alfa och hyperton natriumklorid) men avbröt all tidigare CTFR-modifierande behandling. Patienterna hade en bekräftad CF-diagnos.

Patienter som hade en lunginfektion av organismer förknippade med en snabbare försämring av lungstatus, bland annat *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus*, eller som hade onormala leverfunktionsprover vid screening (ALAT, ASAT, ALP eller GT  $\geq 3$  x ULN eller totalt bilirubin  $\geq 2$  x ULN) exkluderades. Patienterna i studie 445-102 och 445-103 kunde gå över till en 96 veckor lång öppen förlängningsstudie.

#### Studie 445-102

I studie 445-102 var det primära effektmåttet genomsnittlig absolut förändring av ppFEV<sub>1</sub> från baslinjen till och med vecka 24. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor jämfört med placebo resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV<sub>1</sub> på 14,3 procentenheter (95 % KI: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ) (tabell 4). Genomsnittlig förbättring av ppFEV<sub>1</sub> observerades vid den första bedömningen på dag 15 och kvarstod under behandlingsperioden på 24 veckor. Förbättringar i ppFEV<sub>1</sub> observerades oavsett ålder, ppFEV<sub>1</sub> vid baslinjen, kön och geografiskt område. Totalt hade 18 patienter som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor en ppFEV<sub>1</sub> på  $< 40$  procentenheter vid baslinjen. Säkerheten och effekten i denna undergrupp var densamma som för den totala populationen. Den genomsnittliga behandlingsskillnaden mellan IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor och placebobehandlade patienter avseende absolut förändring av ppFEV<sub>1</sub> till och med vecka 24 i denna undergrupp var 18,4 procentenheter (95 % KI: 11,5; 25,3).

Se tabell 4 för sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat.

<b>Tabell 4: Analys av primära och huvudsakliga sekundära effektmått, fullständigt analysset (studie 445-102)</b>			
<b>Analys</b>	<b>Statistik</b>	<b>Placebo N=203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor N=200</b>
<b>Primära</b>			
ppFEV <sub>1</sub> vid baslinjen (procentenheter)	Medelvärde (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolut förändring av ppFEV <sub>1</sub> från baslinjen t.o.m. vecka 24 (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $P < 0,0001$ 13,9 (0,6)
<b>Huvudsakliga sekundära</b>			
Absolut förändring av ppFEV <sub>1</sub> från baslinjen vid vecka 4 (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $P < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Antal pulmonella exacerbationer från baslinjen t.o.m. vecka 24 <sup>‡</sup>	Antal händelser (händelsefrekvens per år <sup>††</sup> ) Frekvenskvot (95% KI) <i>P</i> -värde	113 (0,98) Ej tillämpl. Ej tillämpl.	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $P < 0,0001$
Svettklorid vid baslinjen (mmol/l)	Medelvärde (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen t.o.m. vecka 24 (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) $P < 0,0001$ -42,2 (0,9)
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen vid vecka 4 (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) $P < 0,0001$ -41,2 (1,0)

<b>Tabell 4: Analys av primära och huvudsakliga sekundära effektmått, fullständigt analysset (studie 445-102)</b>			
<b>Analys</b>	<b>Statistik</b>	<b>Placebo N=203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor N=200</b>
Poäng på reviderat frågeformulär för CF vid baslinjen (CFQ-R) för andningsfunktion	Medelvärde (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen t.o.m. vecka 24 (poäng)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> <0,0001 17,5 (1,0)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen vid vecka 4 (poäng)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> <0,0001 18,1 (1,1)
BMI vid baslinjen (kg/m <sup>2</sup> )	Medelvärde (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolut förändring av BMI från baslinjen vid vecka 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> <0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV <sub>1</sub> : procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; KI: konfidensintervall; SD: standardavvikelse; SE: standardfel; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (reviderat frågeformulär om cystisk fibros); BMI: kroppsmasseindex. ‡ En pulmonell exacerbation definierades som en förändring av antibiotikabehandling (i.v., inhalerad eller peroral) på grund av 4 eller fler av 12 förspecificerade sinopulmonella tecken/symtom †† Uppskattad händelsefrekvens per år beräknades baserat på 48 veckor per år.			

#### Studie 445-103

I studie 445-103 var det primära effektmåttet genomsnittlig absolut förändring av ppFEV<sub>1</sub> från baslinjen vid vecka 4 i den dubbelblinda behandlingsperioden. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor jämfört med tezakaftor/ivakaftor och ivakaftor-regimen (tezakaftor/ivakaftor) resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV<sub>1</sub> på 10,0 procentenheter (95 % KI: 7,4; 12,6; *P*<0,0001) (tabell 5). Förbättringar i ppFEV<sub>1</sub> observerades oavsett ålder, kön, ppFEV<sub>1</sub> vid baslinjen och geografiskt område.

Se tabell 5 för sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat i den totala studiepopulationen.

I en post hoc-analys av patienter med (N=66) och utan (N=41) nyligen genomgången behandling med CFTR-modulator sågs en förbättring av ppFEV<sub>1</sub> på 7,8 procentenheter (95 % KI: 4,8; 10,8) respektive 13,2 procentenheter (95 % KI: 8,5; 17,9).

<b>Tabell 5: Analys av primära och huvudsakliga sekundära effektmått, fullständigt analysset (studie 445-103)</b>			
<b>Analys*</b>	<b>Statistik</b>	<b>Tezakaftor/ ivakaftor# N=52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor N=55</b>
<b>Primära</b>			
ppFEV <sub>1</sub> vid baslinjen (procentenheter)	Medelvärde (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Genomsnittlig absolut förändring av ppFEV <sub>1</sub> från baslinjen vid vecka 4 (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> <0,0001 10,4 (0,9)
<b>Huvudsakliga sekundära</b>			
Svettklorid vid baslinjen (mmol/l)	Medelvärde (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)

<b>Tabell 5: Analys av primära och huvudsakliga sekundära effektmått, fullständigt analysset (studie 445-103)</b>			
<b>Analys*</b>	<b>Statistik</b>	<b>Tezakaftor/ ivakaftor# N=52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor N=55</b>
Genomsnittlig absolut förändring av svettklorid från baslinjen vid vecka 4 (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde	Ej tillämpl. Ej tillämpl.	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> <0,0001
	Förändring inom gruppen (SE)	1,7 (1,8)	-43,4 (1,7)
Poäng på reviderat frågeformulär för CF vid baslinjen (CFQ-R) för andningsfunktion	Medelvärde (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen vid vecka 4 (poäng)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde	Ej tillämpl. Ej tillämpl.	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> <0,0001
	Förändring inom gruppen (SE)	-1,4 (2,0)	16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; KI: konfidensintervall; SD: standardavvikelse; SE: standardfel; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (reviderat frågeformulär om cystisk fibros). * Baslinjen för primära och huvudsakliga sekundära effektmått definieras som slutet av den 4 veckor långa inkörningsperioden med tezakaftor/ivakaftor och ivakaftor. # Regim med tezakaftor/ivakaftor och ivakaftor			

### Studie 445-105

En öppen förlängningsstudie under 96 veckor för att utvärdera säkerhet och effekt vid långvarig behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor pågår på patienter som gått över från studie 445-102 och 445-103. I denna öppna förlängningsstudie fick alla patienter IVA/TEZ/ELX. En interimanalys av effekten hos patienter som gått över från studie 445-102 (N=400) och 445-103 (N=107) utfördes när dessa varit på besöket vecka 24 i studie 445-105.

Patienter som var homozygota för mutationen *F508del* och fick IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor i studie 445-103 och fortsatte med samma behandling i studie 445-105 uppvisade kvarstående förbättringar av ppFEV<sub>1</sub>-poäng på skalan för respiratorisk funktion enligt CFQ-R, samt svettklorid, för den 28 veckor långa totala behandlingstiden (dvs. till och med vecka 24 i studie 445-105). Resultaten för årsberäknad pulmonell exacerbationsfrekvens för den 28 veckor långa totala behandlingstiden (dvs. till och med vecka 24 i studie 445-105), samt BMI och BMI-z-poäng för den 28 veckor långa totala behandlingstiden (vid vecka 24 i studie 445 105) överensstämde med de värden som setts hos patienter med de genotyper som studerades i studie 445 102.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor är likartad hos friska, vuxna försökspersoner och CF-patienter. Efter insättning av dosering en gång dagligen av elexakaftor och tezakaftor och dosering två gånger dagligen av ivakaftor uppnår plasmakoncentrationerna av elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor steady state inom cirka 7 dagar för elexakaftor, inom 8 dagar för tezakaftor och inom 3-5 dagar för ivakaftor. När IVA/TEZ/ELX nått steady state är ackumuleringsnivån ungefär 3,6 för elexakaftor, 2,8 för tezakaftor och 4,7 för ivakaftor. Huvudsakliga farmakokinetiska parametrar för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor vid steady state hos CF-patienter 12 år och äldre visas i tabell 6.

<b>Tabell 6: Genomsnittliga (SD) farmakokinetiska parametrar för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor vid steady state hos CF-patienter 12 år och äldre</b>			
	<b>Aktiv substans</b>	<b>C<sub>max</sub> (mcg/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h</sub> eller AUC<sub>0-12h</sub> (mcg·h/ml)*</b>
<b>Ivakaftor 150 mg var 12:e timme/tezakaftor 100 mg och elexakaftor 200 mg en gång dagligen</b>	Elexakaftor	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<sub>0-24h</sub> för elexakaftor och tezakaftor och AUC<sub>0-12h</sub> för ivakaftor  
SD: standardavvikelse; C<sub>max</sub>: maximal observerad koncentration; AUC: arean under kurvan för koncentration-tid

### Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för elexakaftor när det ges peroralt med föda är cirka 80 %. Elexakaftor absorberas med en mediantid (intervall) till maximal koncentration (t<sub>max</sub>) på ungefär 6 timmar (4 till 12 timmar), medan median (intervall) t<sub>max</sub> för tezakaftor och ivakaftor är ungefär 3 timmar (2 till 4 timmar) respektive 4 timmar (3 till 6 timmar). Exponering (AUC) för elexakaftor ökar med ungefär 1,9-2,5 gånger vid administrering med måltid som innehåller en måttlig mängd fett jämfört med vid fasta. Exponeringen för ivakaftor ökar ungefär 2,5-4 gånger när det administreras tillsammans med en måltid som innehåller fett jämfört med vid fasta. Exponeringen för tezakaftor påverkas inte av födointag.

### Distribution

Elexakaftor är till >99 % bundet till plasmaproteiner och tezakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, båda främst till albumin. Ivakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, främst till albumin, och även till surt alfa-1- glykoprotein och humant gammaglobulin. Efter oral administrering av Kaftrio i kombination med ivakaftor var genomsnittet (± SD) för skenbar distributionsvolym för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) respektive 293 l (89,8). Varken elexakaftor, tezakaftor eller ivakaftor fördelas framförallt till röda blodkroppar hos människa.

### Metabolism

Elexakaftor metaboliseras i hög grad hos människa, främst av CYP3A4/5. Efter oral administrering av en engångsdos på 200 mg <sup>14</sup>C-elexakaftor till friska manliga försökspersoner var M23-ELX den enda viktiga cirkulerande metaboliten. M23-ELX har likvärdig styrka som elexakaftor och anses vara farmakologiskt aktiv.

Tezakaftor metaboliseras i hög grad hos människa, främst av CYP3A4/5. Efter oral administrering av en engångsdos på 100 mg <sup>14</sup>C-tezakaftor till friska manliga försökspersoner var M1-TEZ, M2-TEZ och M5-TEZ de 3 främsta cirkulerande metaboliterna av tezakaftor hos människa. M1-TEZ har likvärdig styrka som tezakaftor och anses vara farmakologiskt aktiv. M2-TEZ är mycket mindre farmakologiskt aktiv än tezakaftor eller M1-TEZ. M5-TEZ anses inte vara farmakologiskt aktiv. En annan mindre cirkulerande metabolit, M3-TEZ, bildas av direkt glukuronidering av tezakaftor.

Ivakaftor metaboliseras också i hög grad hos människa. *In vitro*- och *in vivo*-data indikerar att ivakaftor främst metaboliseras av CYP3A4/5. M1-IVA och M6-IVA är de två främsta metaboliterna av ivakaftor hos människa. M1-IVA har cirka en sjättedel av styrkan hos ivakaftor och anses vara farmakologiskt aktiv. M6-IVA anses inte vara farmakologiskt aktiv.

Effekten av den heterozygota genotypen CYP3A4\*22 på tezakaftor-, ivakaftor- och elexakaftorexponeringen stämmer överens med effekten av en samtidigt administrerad svag CYP3A4-hämmare och är inte kliniskt relevant. Inga dosjusteringar av tezakaftor, ivakaftor eller elexakaftor anses nödvändiga. Effekten hos patienter homozygota för CYP3A4\*22 förväntas vara starkare, dock saknas data om dessa patienter.

## Eliminering

Efter flera doser tagna efter födoingtag var genomsnittliga ( $\pm$  SD) skenbara clearancevärden för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor vid steady state 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h respektive 10,2 (3,13) l/h. Genomsnittlig (SD) terminal halveringstid för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor efter administrering av ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter med fast doskombination är ungefär 24,7 (4,87) timmar, 60,3 (15,7) timmar respektive 13,1 (2,98) timmar. Genomsnittlig (SD) effektiv halveringstid för tezakaftor efter administrering av ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter med fast doskombination är 11,9 (3,79) timmar.

Efter oral administrering av endast  $^{14}\text{C}$ -elexakaftor utsöndrades den största delen av elexakaftor (87,3 %) i faeces, primärt som metaboliter.

Efter oral administrering av endast  $^{14}\text{C}$ -tezakaftor utsöndrades den största delen av dosen (72 %) i faeces (oförändrat eller som M2-TEZ) och cirka 14 % återfanns i urinen (det mesta som M2-TEZ), vilket resulterade i ett totalt medelåterfinnande på 86 % upp till 26 dagar efter dosen.

Efter oral administrering av endast  $^{14}\text{C}$ -ivakaftor eliminerades majoriteten av ivakaftor (87,8 %) i faeces efter metabolisk omvandling.

Utsöndring av elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor i urinen som oförändrat läkemedel var försumbar.

## Nedsatt leverfunktion

Elexakaftor givet enbart eller i kombination med tezakaftor och ivakaftor har inte studerats hos försökspersoner med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, poäng 10-15). Efter flera doser av elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor under 10 dagar hade försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7-9) ungefär 25 % högre AUC och 12 % högre  $C_{\max}$  för elexakaftor, 73 % högre AUC och 70 % högre  $C_{\max}$  för M23-ELX, 20 % högre AUC men oförändrat  $C_{\max}$  för tezakaftor, 22 % lägre AUC och 20 % lägre  $C_{\max}$  för M1-TEZ samt 1,5 gånger högre AUC och 10 % högre  $C_{\max}$  för ivakaftor jämfört med friska försökspersoner med matchande demografi. Effekten av måttligt nedsatt leverfunktion på den totala exponeringen (baserat på summerade värden för elexakaftor och dess M23-ELX-metabolit) var 36 % högre AUC och 24 % högre  $C_{\max}$  jämfört med friska försökspersoner med matchande demografi.

### *Tezakaftor och ivakaftor*

Efter flera doser av tezakaftor och ivakaftor under 10 dagar hade försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion cirka 36 % högre AUC och 10 % högre  $C_{\max}$  för tezakaftor och 1,5 gånger högre AUC men oförändrat  $C_{\max}$  för ivakaftor jämfört med friska försökspersoner med matchande demografi.

### *Ivakaftor*

I en studie på enbart ivakaftor hade försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion samma  $C_{\max}$  för ivakaftor, men ungefär 2,0 gånger högre AUC<sub>0-∞</sub> för ivakaftor jämfört med friska försökspersoner med matchande demografi.

## Nedsatt njurfunktion

Elexakaftor enbart eller i kombination med tezakaftor och ivakaftor har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (eGFR mindre än 30 ml/min) eller hos patienter med njursjukdom i slutstadiet.

I farmakokinetiska studier på människa av elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor sågs minimal eliminering av elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor i urinen (endast 0,23 %, 13,7 % [0,79 % som oförändrat läkemedel] respektive 6,6 % av total radioaktivitet).



Baserat på en populationsfarmakokinetisk (PK) analys var exponeringen för elexakaftor likartad hos personer med lindrigt nedsatt njurfunktion (N=75, eGFR 60 till mindre än 90 ml/min) jämfört med hos personer med normal njurfunktion (N=341, eGFR 90 ml/min eller mer).

I en populationsfarmakokinetisk analys av 817 patienter som fick enbart tezakaftor eller tezakaftor i kombination med ivakaftor i fas 2- eller fas 3-studier visades att lindrigt nedsatt njurfunktion (N=172, eGFR 60 till mindre än 90 ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion (N=8, eGFR 30 till mindre än 60 ml/min) inte ledde till någon signifikant påverkan på clearance av tezakaftor.

### Kön

De farmakokinetiska parametrarna för elexakaftor (jämförelse mellan 244 män och 174 kvinnor), tezakaftor och ivakaftor är likartade hos män och kvinnor.

### Etnicitet

Etnicitet hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för elexakaftor baserat på en populationsfarmakokinetisk analys på vita (N=373) och icke-vita (N=45). I gruppen med icke-vit etnicitet ingick 30 svarta eller afroamerikaner, 1 person med blandad etnisk bakgrund och 14 med annan etnisk bakgrund (ingen asiatisk).

Mycket begränsade PK-data tyder på jämförbar exponering av tezakaftor hos vita (N=652) och icke-vita (N=8). I gruppen med icke-vit etnicitet ingick 5 svarta eller afroamerikaner och 3 infödda hawaiianer eller personer från andra Stillahavsöar.

Etnicitet hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på PK för ivakaftor hos vita (N=379) och icke-vita (N=29) baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. I gruppen med icke-vit etnicitet ingick 27 afroamerikaner och 2 asiater.

### Äldre

I kliniska prövningar på IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor deltog inte några patienter över 59 år, varför ingen bedömning kan göras av om responsen hos dessa patienter skiljer sig från den hos yngre vuxna.

### Pediatrisk population

I tabell 7 redovisas exponering per åldersgrupp för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor som observerats i fas 3-studier och bestämts med hjälp av populationsfarmakokinetisk analys. Exponeringen för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor hos patienter 12 till under 18 år är jämförbar med den hos vuxna patienter.

<b>Tabell 7. Genomsnittlig (SD) exponering för elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor per åldersgrupp</b>				
<b>Åldersgrupp</b>	<b>Dos</b>	<b>Elexakaftor AUC<sub>0-24h,SS</sub> (mcg·h/ml)</b>	<b>Tezakaftor AUC<sub>0-24h,SS</sub> (mcg·h/ml)</b>	<b>Ivakaftor AUC<sub>0-12h,SS</sub> (mcg·h/ml)</b>
Ungdomar (12 till <18 år) (N=72)	ivakaftor 150 mg var 12:e timme/tezakaftor	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Vuxna (≥18 år) (N=179)	100 mg 1 g dagl./elexakaftor 200 mg 1g dagl.	168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)

SD: standardavvikelse; AUC: arean under kurvan för koncentration–tid vid steady state

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Elexakaftor

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Undersökning av elexakaftors karcinogena potential pågår för närvarande.

#### *Fertilitet och graviditet*

Den högsta dos som inte gav biverkningar (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) på fertiliteten var 55 mg/kg/dag (dubbla maximala rekommenderade dosen till människa [MRHD]) baserat på summan av AUC för elexakaftor och dess metabolit) hos hanrättor och 25 mg/kg/dag (4 gånger MRHD baserat på summan av AUC för elexakaftor och dess metabolit) hos honrättor. Vid doser överstigande maximal tolererad dos (MTD) är degeneration och atrofi av sädeskanaler kopplad till oligo-/asperi och cellrester i epididymis hos råttor. I testiklar hos hund sågs minimal eller lindrig bilateral degeneration/atrofi av sädeskanalerna hos hanhundar som fått elexakaftor 14 mg/kg/dag (14 gånger MRHD baserat på summan av AUC för elexakaftor och dess metabolit). Detta gick inte tillbaka under återhämningsperioden, dock utan några följdtilstånd. Vilken relevans dessa resultat har för människa är okänt.

Elexakaftor var inte teratogent hos råttor i dosen 40 mg/kg/dag och hos kanin i dosen 125 mg/kg/dag (ungefär 9 respektive 4 gånger MRHD baserat på summan av AUC för elexakaftor och dess metaboliter [för råttor] och AUC för elexakaftor [för kanin]) med påverkan på utvecklingen endast i form av en sänkt genomsnittlig kroppsvikt hos fostren på  $\geq 25$  mg/kg/dag.

Hos dräktiga rättor passerade elexakaftor placenta.

#### Tezakaftor

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Överföring via placenta av tezakaftor observerades hos dräktiga rättor.

#### Ivakaftor

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

#### *Fertilitet och graviditet*

NOAEL för påverkan på fertiliteten var 100 mg/kg/dag (5 gånger MRHD baserat på summan av AUC för ivakaftor och dess metaboliter) hos hanrättor och 100 mg/kg/dag (3 gånger MRHD baserat på summan av AUC för ivakaftor och dess metaboliter) hos honrättor.

I den pre- och postnatala studien av ivakaftor minskade index för överlevnad och laktering och orsakade en reduktion av ungarernas kroppsvikt. NOAEL för livskraftighet och tillväxt hos avkomman ger en exponeringsnivå på ungefär 3 gånger den systemiska exponeringen för ivakaftor och dess metaboliter hos vuxna personer vid MRHD. Överföring via placenta av ivakaftor observerades hos dräktiga rättor och kaniner.

#### *Juvenila djur*

Kataraktfynd sågs hos juvenila rättor som doserades från postnatal dag 7 till 35 vid exponeringsnivåer av ivakaftor på 0,21 gånger MRHD baserat på systemisk exponering för ivakaftor och dess metaboliter. Detta fynd har inte observerats hos foster från råtthonor som behandlades med ivakaftor på gestationsdag 7 till 17, hos rättungar som exponerades för ivakaftor via mjölkintag upp till postnatal dag 20, hos 7 veckor gamla rättor och inte heller hos 3,5 till 5 månader gamla hundar som behandlades med ivakaftor. Det är okänt vilken potentiell relevans dessa fynd har för människa.

## Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Kombinationsstudier av upprepad dos till råttor och hundar med samtidig administrering av elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor för att utvärdera potentialen för additiv och/eller synergistisk toxicitet gav inte upphov till några oväntade toxiciteter eller interaktioner. Potentialen för synergistisk toxicitet på den manliga reproduktionsförmågan har inte analyserats.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Hypromellos (E464)  
Hypromellosacetatsuccinat  
Natriumlaurilsulfat (E487)  
Kroskarmellosnatrium (E468)  
Mikrokristallin cellulosa (E460(i))  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdragering

Hypromellos (E464)  
Hydroxipropylcellulosa (E463)  
Titandioxid (E171)  
Talk (E553b)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackningen består av PCTFE (polyklortrifluoretylen)/PVC (polyvinylklorid) med pappersfodrad aluminiumförslutning.

Förpackningsstorlek på 56 tabletter (4 blisterkartor med 14 tabletter per karta).

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1468/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Craven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Ta tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.

Du kan börja ta Kaftrio vilken dag som helst i veckan.

Öppna

För in fliken nedan för att stänga

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1468/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kaftrio

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BLISTERKARTA**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Ta tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.

Du kan börja ta Kaftrio vilken dag som helst i veckan.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1468/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERFOLIE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Vertex

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmdragerade tabletter ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

- ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kaftrio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Kaftrio
3. Hur du tar Kaftrio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kaftrio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Kaftrio är och vad det används för

**Kaftrio innehåller tre aktiva substanser:** ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor. Läkemedlet underlättar för lungcellerna att fungera bättre hos vissa patienter med cystisk fibros (CF). CF är ett ärftligt tillstånd där lungorna och matspjälkningssystemet täpps igen med tjockt, klibbigt slem.

Kaftrio använt tillsammans med ivakaftor är avsett för **patienter från 12 års ålder som har CF med vissa genetiska mutationer**. De kan antingen vara en *F50del*-mutation eller en *F508del*-mutation och en andra mutation som kallas minimal funktionsmutation. En minimal funktionsmutation definieras som en som antingen resulterar i avsaknad av produktion av CFTR-protein eller ett CFTR-protein som saknar produktion och som sannolikt inte svarar på andra behandlingar med CFTR-modulatorer (ivakaftor och tezakaftor/ivakaftor). Kaftrio är avsett för långtidsbehandling.

Kaftrio verkar på ett protein som kallas CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Detta protein är skadat hos vissa personer med CF, om de har en mutation i *CFTR*-genen.

**Kaftrio tas vanligen tillsammans med ett annat läkemedel**, ivakaftor. Ivakaftor gör att proteinet fungerar bättre, medan tezakaftor och elexakaftor ökar mängden protein på cellytan.

Kaftrio (som tas med ivakaftor) underlättar andningen genom att förbättra lungfunktionen. Du kan också märka att du inte blir sjuk lika ofta eller att det är lättare att gå upp i vikt.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Kaftrio

##### Ta inte Kaftrio:

- **om du är allergisk** mot ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Tala med läkare** och ta inte tablettorna, om detta stämmer in på dig.

### Varningar och försiktighet

- **Tala med läkare om du har leverbesvär** eller har haft det tidigare. Läkaren kan behöva justera dosen.
- Läkaren kommer att ta några **blodprover för att kontrollera levern** före och under behandlingen med Kaftrio, särskilt om du tidigare har haft provresultat som visat höga nivåer av leverenzymmer. Leverenzymerna i blodet kan öka hos patienter som får Kaftrio.

**Kontakta genast läkare** om du får några symtom på leverbesvär. Dessa anges i avsnitt 4.

- **Tala med läkare om du har njurbesvär** eller har haft det tidigare.
- **Tala med läkare** innan behandlingen med Kaftrio påbörjas om du har fått **ett organtransplantat**.
- **Tala med läkare** om du använder ett hormonellt preventivmedel – det gäller till exempel kvinnor som använder p-piller. Sannolikheten kan vara större för att få hudutslag när du tar Kaftrio.
- **Din läkare kan göra synundersökningar** före och under behandlingen med Kaftrio. Grumling av ögats lins (grå starr), utan någon effekt på synen, har inträffat hos en del barn och ungdomar som får behandlingen.

### Barn under 12 år

Kaftrio får inte ges till barn under 12 års ålder, eftersom det inte är känt om Kaftrio är säkert och effektivt hos barn i denna åldersgrupp.

### Andra läkemedel och Kaftrio

**Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka hur Kaftrio verkar eller öka sannolikheten för biverkningar. Tala särskilt om för läkaren om du tar något av nedanstående läkemedel. Läkaren kan behöva ändra dosen för ett av läkemedlen om du tar något av dessa.

- **Läkemedel mot svamp** (används för att behandla svampinfektioner). Dessa omfattar flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol och vorikonazol.
- **Antibiotika** (används för att behandla bakterieinfektioner). Dessa omfattar klaritromycin, erytromycin, rifampicin, rifabutin och telitromycin.
- **Epilepsiläkemedel** (används för att behandla epileptiska anfall eller konvulsioner). Dessa omfattar karbamazepin, fenobarbital och fenytoin.
- **Växtbaserade läkemedel**. Dessa omfattar johannesört (*Hypericum perforatum*).
- **Immunhämmande läkemedel** (används efter en organtransplantation). Dessa omfattar ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus.
- **Hjärtglykosider** (används för att behandla vissa hjärttillstånd). Dessa omfattar digoxin.
- **Antikoagulantia** (används för att förhindra blodproppar). Dessa omfattar warfarin.
- **Läkemedel för diabetes**. Dessa omfattar glimepirid, glipizid, glyburid, nateglinid och repaglinid.
- **Läkemedel för att sänka kolesterolhalten i blodet**. Dessa omfattar pitavastatin och rosuvastatin.
- **Läkemedel för att sänka blodtrycket**. Dessa omfattar verapamil.

### Kaftrio med mat och dryck

Undvik mat eller dryck som innehåller grapefrukt under behandlingen eftersom det kan öka biverkningarna av Kaftrio genom att öka mängden Kaftrio i kroppen.

### Graviditet och amning

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
  - **Graviditet:** Det kan vara bättre att avstå från att använda detta läkemedel under graviditet. Läkaren hjälper dig att bestämma vad som är bäst för dig och ditt barn.
  - **Amning:** Det är okänt om ivakaftor, tezakaftor eller elexakaftor utsöndras i bröstmjolk. Läkaren kommer att bedöma ditt barns nytta av amningen och din nytta av behandlingen för att hjälpa dig att avgöra om du vill avbryta amningen eller avbryta behandlingen.



### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kaftrio kan göra dig yr. Om du känner dig yr så kör inte bil, cykla eller använd maskiner såvida du inte är påverkad.

### **Kaftrio innehåller natrium**

**Detta läkemedel innehåller** mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Kaftrio**

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Rekommenderad dos för barn från 12 års ålder**

Kaftrio tas vanligen med ivakaftor.

- **Ta två Kaftrio-tabletter på morgonen.** De är präglade med ”T100”.
- **Ta en tablett ivakaftor 150 mg på kvällen.**

Ta tabletterna på morgonen och kvällen med ungefär 12 timmars mellanrum.

Tabletterna är avsedda för att sväljas.

### **Ta både Kaftrio- och ivakaftor-tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.**

Måltider eller mellanmål som innehåller fett omfattar de som är tillagade med smör eller oljor eller som innehåller ägg. Annan mat som innehåller fett är:

- ost, standardmjölk (3 %), helmjölkprodukter, yoghurt, choklad
- kött, fet fisk
- avokado, hummus, sojabaserade produkter (tofu)
- nötter, näringsbarer eller näringsdrycker som innehåller fett

Undvik mat och dryck som innehåller grapefrukt under behandlingen med Kaftrio. Se *Kaftrio med mat och dryck* i avsnitt 2 för mer information.

**Svälj tabletterna hela.** Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs.

Du måste fortsätta med alla dina andra läkemedel såvida inte din läkare råder dig att sluta med dem.

**Om du har problem med leverfunktionen,** måttliga eller svåra, kan läkaren minska dosen av dina tabletter eller besluta att avsluta behandlingen med Kaftrio. Se också *Varningar och försiktighet* i avsnitt 2.

### **Om du har tagit för stor mängd av Kaftrio**

**Kontakta läkare eller apotekspersonal** för råd. Ta gärna med läkemedlet och denna bipacksedel. Du kan få biverkningar, inklusive de som nämns i avsnitt 4 nedan.

### **Om du har glömt att ta Kaftrio**

Om du har glömt en dos, ta reda på hur lång tid som har gått sedan du glömde den.

- **Om det har gått mindre än 6 timmar** sedan du glömde dosen, antingen på morgonen eller kvällen, ta den glömda tablett/de glömda tabletterna så snart som möjligt. Fortsätt sedan med det vanliga schemat enligt ordinationen.
- Om det har gått **mer än 6 timmar:**
  - **Om du har glömt en morgondos** av Kaftrio, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte kvällsdosen av ivakaftor. Ta nästa morgondos vid den vanliga tidpunkten.
  - **Om du har glömt en kvällsdos** av ivakaftor ska du inte ta den glömda dosen. Vänta till nästa dag och ta morgondosen av Kaftrio som vanligt.

Ta **inte** dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

#### **Om du slutar att ta Kaftrio**

Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du behöver ta Kaftrio. Det är viktigt att ta detta läkemedel regelbundet. Gör inga ändringar såvida inte din läkare har talat om för dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### **Allvarliga biverkningar**

##### **Möjliga tecken på leverbesvär**

Förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet är vanligt hos patienter med CF. Följande kan vara symtom på leverbesvär:

- smärta eller obehag till höger i övre delen av buken
- gulfärgad hud eller gulfärgade ögonvitor
- förlorad aptit
- illamående eller kräkningar
- mörk urin.

**Kontakta genast läkare** om du får något av dessa symtom.

##### **Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- hudutslag (vanligare hos kvinnor än hos män).

**Kontakta genast läkare** om du får hudutslag.

##### **Andra biverkningar som ses med Kaftrio:**

##### **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- yrsel
- övre luftvägsinfektion (vanlig förkylning)
- smärta i svalget (halsont)
- nästäppa
- magsmärta eller buksmärta
- diarré
- förhöjda nivåer av leverenzymmer (tecken på belastning av levern)
- förändringar av typen av bakterier i upphostningar.

##### **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- influensa
- onormal andning (andfåddhet eller andningssvårigheter)
- lågt blodsocker (hypoglykemi)
- rinnande näsa
- bihåleinflammation
- rodnad eller ont i halsen
- öronbesvär: smärta eller obehag i öronen, öronsusningar, inflammerad trumhinna
- känsla av att omgivningen snurrar (problem i innerörat)
- väderspänningar
- akne
- klåda i huden
- knölar i bröstet
- illamående

- förhöjda nivåer av kreatininfosfokinas (tecken på muskelnedbrytning) som ses på blodprover.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- besvär från bröst och bröstvårtor: inflammation, smärta
- bröstförstoring hos män
- förhöjt blodtryck
- väsande andning
- täppta öron/lock för öronen.

#### **Ytterligare biverkningar hos ungdomar**

Biverkningar hos ungdomar är desamma som de som observerats hos vuxna.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### **5. Hur Kaftrio ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

### **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

#### **Innehållsdeklaration**

- De aktiva substanserna är ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor. Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg ivakaftor, 50 mg tezakaftor och 100 mg elexakaftor.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: Hypromellos (E464), hypromellosacetatsuccinat, natriumlaurilsulfat (E487), kroskarmellosnatrium (E468), mikrokristallin cellulosa (E460(i)) och magnesiumstearat (E470b).
  - Filmdragering: Hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), titandioxid (E171), talk (E553b), gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

Se slutet av avsnitt 2 för viktig information om innehållet i Kaftrio.

#### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmdragerade tabletter är orange, kapselformade tabletter präglade med ”T100” på ena sidan och omärkta på den andra.

Kaftrio finns i förpackningar om 56 tabletter (4 blisterkartor, 14 tabletter per karta).

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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

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

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.