

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37,5 mg ivakaftoria, 25 mg tetsakaftoria ja 50 mg eleksakaftoria.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg ivakaftoria, 50 mg tetsakaftoria ja 100 mg eleksakaftoria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanoranssi, kapselin muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”T50” ja jonka toinen puoli on tyhjä (mitat 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Oranssi, kapselin muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”T100” ja jonka toinen puoli on tyhjä (mitat 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kaftrio-tabletit on tarkoitettu kystisen fibroosin yhdistelmähoitoon ivakaftorin kanssa vähintään 6-vuotiaille potilaille, joilla on vähintään yksi *CFTR*-geenin *F508del*-mutaatio (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Kaftrio-valmistetta saavat määrätä vain terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on kokemusta kystisen fibroosin hoidosta. Jos potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, vähintään yhden *F508del*-mutaation olemassaolo on vahvistettava käyttämällä genotyypitysmenetelmää (ks. kohta 5.1).

Transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) ja kokonaisbilirubiinin seuranta suositellaan kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista, 3 kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä

vuosittain sen jälkeen. Potilaille, joilla on aikaisemmin ollut maksasairaus tai joiden transaminaasiarvot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava tiheämpää seurantaa (ks. kohta 4.4).

### Annostus

Aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden pediatrien potilaiden annostuksessa on noudatettava taulukon 1 ohjeita.

<b>Taulukko 1: Suositeltu annostus vähintään 6-vuotiaille potilaille</b>			
<b>Ikä</b>	<b>Paino</b>	<b>Aamuannos</b>	<b>Ilta-annos</b>
6–<12-vuotiaat	<30 kg	Kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia	Yksi ivakaftori 75 mg -tabletti
6–<12-vuotiaat	≥30 kg	Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti
≥12-vuotiaat	-	Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti

Aamu- ja ilta-annosten välillä tulee olla noin 12 tuntia, ja annokset tulee ottaa rasvaa sisältävän ruoan kanssa (ks. Antotapa).

#### *Annoksen unohtuminen*

Jos unohtuneesta aamu- tai ilta-annoksesta on kulunut enintään 6 tuntia, potilaan tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian ja jatkaa sen jälkeen alkuperäisen aikataulun mukaisesti.

Jos yli 6 tuntia on kulunut:

- unohtuneesta aamuannoksesta, potilaan tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian ja olla ottamatta ilta-annosta. Seuraava aikataulun mukainen aamuannos otetaan normaaliin aikaan.
- unohtuneesta ilta-annoksesta, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta. Seuraava aikataulun mukainen aamuannos otetaan normaaliin aikaan.

Aamu- ja ilta-annoksia ei pidä ottaa samaan aikaan.

#### *CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö*

Samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien (esim. flukonatsoli, erytromysiini, verapamiili) tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, telitromysiini ja klaritromysiini) kanssa annos tulee pienentää taulukon 2 mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

<b>Taulukko 2: Annosaikataulu samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa</b>			
<b>Ikä</b>	<b>Paino</b>	<b>Kohtalaiset CYP3A:n estäjät</b>	<b>Voimakkaat CYP3A:n estäjät</b>
6–<12-vuotiaat	<30 kg	<p>Vuoropäivin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia ensimmäisenä päivänä</li> <li>• Yksi ivakaftori 75 mg -tabletti seuraavana päivänä</li> </ul> <p>Ei ivakaftoritablettien ilta-annosta.</p>	<p>Kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia kaksi kerta viikossa, noin 3–4 päivän välein.</p> <p>Ei ivakaftoritablettien ilta-annosta.</p>

6–<12- vuotiaat	≥30 kg	<p>Vuoropäivin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia ensimmäisenä päivänä</li> <li>• Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti seuraavana päivänä</li> </ul> <p>Ei ivakaftoritablettien ilta-annosta.</p>	<p>Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia kaksi kerta viikossa, noin 3–4 päivän välein.</p> <p>Ei ivakaftoritablettien ilta-annosta.</p>
≥12- vuotiaat	-	<p>Vuoropäivin:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia ensimmäisenä päivänä</li> <li>• Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti seuraavana päivänä</li> </ul> <p>Ei ivakaftoritablettien ilta-annosta.</p>	<p>Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia kaksi kerta viikossa, noin 3–4 päivän välein.</p> <p>Ei ivakaftoritablettien ilta-annosta.</p>

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttamista iäkkäille potilaille ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Hoitoa ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille Kaftrio-valmisteen käyttöä saa harkita vain, jos sille on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan suurempia kuin riskit. Tällöin Kaftrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 3).

Tutkimuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ei ole tehty, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei pidä hoitaa Kaftrio-valmisteella.

Annoksen muuttamista lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastaville potilaille (ks. taulukko 3) ei suositella (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

<b>Taulukko 3: Käyttösuositukset vähintään 6-vuotiaille maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille</b>				
<b>Ikä</b>	<b>Paino</b>	<b>Lievä (Child-Pugh- luokka A)</b>	<b>Keskivaikea (Child-Pugh-luokka B)</b>	<b>Vaikea (Child-Pugh- luokka C)</b>
6–<12- vuotiaat	<30 kg	Ei annosmuutosta	<p><b>Käyttöä ei suositella.</b> Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa saa harkita vain, jos käytölle on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.</p> <p>Käytön tapauksessa Kaftrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella seuraavasti:</p>	Ei pidä käyttää

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivä 1: kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/ eleksakaftori 50 mg -tablettia aamulla</li> <li>• Päivä 2: yksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/ eleksakaftori 50 mg -tabletti aamulla</li> </ul> <p>Jatka sen jälkeen päivän 1 ja päivän 2 annosten vuorottelua.</p> <p>Ivakaftoritablettien ilta-annosta ei pidä ottaa.</p>	
6–<12-vuotiaat	≥30 kg	Ei annosmuutosta	<p><b>Käyttöä ei suositella.</b> Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa saa harkita vain, jos käytölle on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.</p> <p>Käytön tapauksessa Kafrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella seuraavasti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivä 1: kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/ eleksakaftori 100 mg -tablettia aamulla</li> <li>• Päivä 2: yksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/ eleksakaftori 100 mg -tabletti aamulla</li> </ul> <p>Jatka sen jälkeen päivän 1 ja päivän 2 annosten vuorottelua.</p> <p>Ivakaftoritablettien ilta-annosta ei pidä ottaa.</p>	Ei pidä käyttää
≥12-vuotiaat	-	Ei annosmuutosta	<p><b>Käyttöä ei suositella.</b> Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa saa harkita vain, jos käytölle on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.</p> <p>Käytön tapauksessa Kafrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella seuraavasti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivä 1: kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/</li> </ul>	Ei pidä käyttää

			<p>eleksakaftori 100 mg -tablettia aamulla</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivä 2: yksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tabletti aamulla</li> </ul> <p>Jatka sen jälkeen päivän 1 ja päivän 2 annosten vuorottelua.</p> <p>Ivakaftoritablettien ilta-annosta ei pidä ottaa.</p>	
--	--	--	---	--

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole kokemuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Kaftrio-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta. Potilaita on neuvottava nielemään tabletit kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella, murskata tai murtaa ennen nielemistä, sillä muita antotapoja koskevia kliinisiä tietoja ei tällä hetkellä ole saatavilla. Tabletin pureskelemista tai murskaamista ei suositella.

Kaftrio tulee ottaa rasvapitoisen ruoan kanssa. Rasvapitoisia aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistuksessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunaa, juustoa, pähkinää, täysmaitoa tai lihaa (ks. kohta 5.2).

Greippiä sisältäviä ruokia ja juomia on vältettävä Kaftrio-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Transaminaasiarvojen nousu ja maksavaurio

Kirroosia ja porttilaskimon hypertensiota sairastavalla potilaalla, joka sai ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää, on raportoitu elinsiirtoon johtanut maksan vajaatoiminta. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää on käytettävä varoen potilaille, joilla on olemassa oleva pitkälle edennyt maksasairaus (esim. kirroosi, porttilaskimon hypertensio), ja vain silloin, jos hoidon hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Transaminaasiarvojen nousu on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa transaminaasiarvojen nousua havaittiin useammin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Potilaille, jotka ovat saaneet ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää, transaminaasien nousuun on joskus liittynyt samanaikaista kokonaisbilirubiinin nousua. Transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) ja

kokonaisbilirubiinin mittaamista suositellaan kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista, 3 kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Potilaille, joilla on aikaisemmin ollut maksasairaus tai joiden transaminaasiarvot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava tiheämpää seurantaa. Jos ALAT tai ASAT on  $>5$  x viitealueen yläraja tai ALAT tai ASAT on  $>3$  x viitealueen yläraja sekä bilirubiini  $>2$  x viitealueen yläraja, anto on lopetettava ja laboratorioarvoja seurattava tarkasti, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Kun transaminaasit ovat palautuneet normaalille tasolle, hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Hoitoa ei suositella keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin käyttöä saa harkita vain, jos sille on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan suurempia kuin riskit. Tällöin Kaftrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 3).

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei pidä hoitaa ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorilla (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

### Masennus

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu masennusta (mukaan lukien itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä), joka on yleensä ilmaantunut kolmen kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta ja potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt psyykkisiä häiriöitä. Joissakin tapauksissa oireiden on raportoitu lievittyneen annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaita (ja hoitajia) on neuvottava kiinnittämään huomiota masentuneisuuteen, itsemurha-ajatuksiin tai epätavallisiin muutoksiin käyttäytymisessä sekä kääntymään lääkärin puoleen välittömästi, jos näitä oireita ilmenee.

### Munuaisten vajaatoiminta

Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole kokemuksia, minkä vuoksi varovaisuutta suositellaan tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Elinsiirron jälkeen

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää ei ole tutkittu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joille on tehty elinsiirto. Siksi käyttöä elinsiirtopotilaille ei suositella. Yhteisvaikutukset yleisesti käytettyjen immunosuppressanttien kanssa, ks. kohta 4.5.

### Ihottumatapahtumat

Ihottumatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi naisilla kuin miehillä, etenkin naisilla, jotka ottivat hormonaalisia ehkäisyvalmisteita. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden osuutta ihottumien esiintymiseen ei voida poissulkea. Jos hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävälle potilaalle ilmaantuu ihottumaa, on harkittava ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidon sekä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön keskeyttämistä. Ihottuman hävittyä tulee harkita, onko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidon jatkaminen ilman hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöä asianmukaista. Jos ihottuma ei palaa, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön jatkamista voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

### lääkkäät potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä ei osallistunut riittävä määrä vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää, onko vaste näillä potilailla erilainen kuin nuoremmilla aikuisilla. Annossuosituksen perustuvat tetsakaftori-ivakaftorin ja

ivakaftorin yhdistelmällä ja ivakaftorin monoterapialla tehdyistä tutkimuksista saatuun farmakokineettiseen profiiliin ja tietoihin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

#### *CYP3A:n indusoijat*

Ivakaftorialtistus pienentyy merkittävästi ja eleksakaftori- ja tetsakaftorialtistuksen odotetaan pienentyvän samanaikaisessa käytössä CYP3A:n indusoijien kanssa, jolloin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin teho saattaa heikentyä. Siksi samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

#### *CYP3A:n estäjät*

Altistukset eleksakaftorille, tetsakaftorille ja ivakaftorille lisääntyvät samanaikaisessa käytössä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori- ja ivakaftoriannoksia tulee muuttaa samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5 ja taulukko 2 kohdassa 4.2).

### Kaihi

Ei-synnynnäistä silmän mykiön samentumista ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on raportoitu ivakaftoria sisältäviä hoitoja saaneilla pediatriisilla potilailla. Vaikka joissakin tapauksissa oli olemassa muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), mahdollista ivakaftorihoidon aiheuttamaa riskiä ei voida poissulkea. Pediatriisille potilaille on suositeltavaa tehdä silmätutkimus ennen ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidon aloittamista sekä hoidon aikana (ks. kohta 5.3).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja/tai ivakaftorin farmakokinetiikkaan vaikuttavat lääkevalmisteet

#### *CYP3A:n indusoijat*

Eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori ovat CYP3A:n substraatteja (ivakaftori on CYP3A:n herkkä substraatti). Eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistus saattaa pienentyä samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa, jolloin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin teho saattaa heikentyä. Ivakaftorin samanaikainen anto rifampisiinin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n indusoija, pienensi ivakaftorin AUC-arvoa merkittävästi 89 %. Myös eleksakaftori- ja tetsakaftorialtistuksen odotetaan vähentyvän samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa. Näin ollen samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Voimakkaita CYP3A:n indusoijia ovat muun muassa:

- rifampisiini, rifabutiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

#### *CYP3A:n estäjät*

Samanaikainen anto itrakonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n estäjä, suurensi eleksakaftorin AUC-arvoa 2,8-kertaisesti ja tetsakaftorin AUC-arvoa 4–4,5-kertaisesti. Samanaikainen anto itrakonatsolin kanssa suurensi ivakaftorin AUC-arvoa 15,6-kertaisesti ja samanaikainen anto ja ketokonatsolin kanssa 8,5-kertaisesti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin annoksia

tulee pienentää samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 ja kohta 4.4).

Voimakkaita CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli
- telitromysiini ja klaritromysiini.

Simulaatiot osoittivat, että samanaikainen anto kohtalaisten CYP3A:n estäjien flukonatsolin, erytromysiinin ja verapamiilin kanssa saattaa suurentaa eleksakaftorin AUC-arvoa noin 1,9-kertaisesti ja tetsakaftorin AUC-arvoa noin 2,3-kertaisesti. Flukonatsolin samanaikainen anto suurensi ivakaftorin AUC-arvoa 2,9-kertaisesti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori- ja ivakaftoriannoksia tulee pienentää samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 ja kohta 4.4).

Kohtalaisia CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa:

- flukonatsoli
- erytromysiini.

Greippimehu sisältää yhden tai useamman CYP3A:ta kohtalaisesti estävän ainesosan ja saattaa siten lisätä eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistusta samanaikaisessa käytössä. Siksi greippiä sisältäviä ruokia ja juomia on vältettävä ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori- ja ivakaftorihoidon aikana (ks. kohta 4.2).

#### *Mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat eleksakaftorin olevan effluksikuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP (rintasyövän resistenssiproteiini) substraatti, mutta ei OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatti. P-gp:n ja BCRP:n estäjien samanaikaisen käytön ei odoteta vaikuttavan eleksakaftorialtistukseen eleksakaftorin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi.

*In vitro* -tutkimukset osoittivat tetsakaftorin olevan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1:n sekä effluksikuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP substraatti. Tetsakaftori ei ole OATP1B3:n substraatti. OATP1B1:n, P-gp:n tai BCRP:n estäjien samanaikaisen käytön ei odoteta vaikuttavan tetsakaftorialtistukseen tetsakaftorin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi. P-gp:n estäjät saattavat kuitenkin lisätä altistusta tetsakaftorin M2-TEZ-metaboliitille. Varovaisuutta tulee siksi noudattaa, kun P-gp:n estäjiä (esim. siklosporiinia) käytetään samanaikaisesti ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin kanssa.

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että ivakaftori ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n tai P-gp:n substraatti. Ivakaftori ja sen metaboliitit ovat BCRP:n substraatteja *in vitro*. Ivakaftorin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi BCRP:n estäjien samanaikaisen annon ei odoteta muuttavan altistusta ivakaftorille ja M1-IVA-metaboliitille, eikä mahdollisten muutosten M6-IVA-metaboliitille altistuksessa odoteta olevan kliinisesti merkittäviä.

#### Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja/tai ivakaftorin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

##### *CYP2C9:n substraattit*

Ivakaftori saattaa estää CYP2C9:ää. INR-arvon tarkkailu on siksi suositeltavaa, kun ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria ja ivakaftorin yhdistelmää käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa. Muita lääkevalmisteita, joille altistus saattaa lisääntyä, ovat glimepiridi ja glipitsidi; näitä lääkevalmisteita tulee käyttää varoen.

##### *Mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa*

Ivakaftorin tai tetsakaftori-ivakaftorin samanaikainen anto digoksiinin kanssa, joka on herkkä CYP3A:n substraatti, suurensi digoksiinin AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin lievän P-gp:tä estävän vaikutuksen kanssa. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä saattaa lisätä systeemistä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat herkkiä P-gp:n substraatteja, jolloin tällaisten lääkevalmisteiden terapeuttinen vaikutus ja haittavaikutukset saattavat

voimistua tai pitkittyä. Varovaisuus ja asianmukainen seuranta ovat tarpeen, kun samanaikaisesti käytetään digoksiinia tai muita P-gp:n substraatteja, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, kuten siklosporiinia, everolimuusia, sirolimuusia ja takrolimuusia.

Eleksakaftori ja M23-ELX-metaboliitti estävät OATP1B1:n ja OATP1B3:n soluunottoa *in vitro*. Tetsakaftori-ivakaftori suurensi OATP1B1:n substraatti pitävastatiinin AUC-arvoa 1,2-kertaisesti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä saattaa lisätä altistusta samanaikaisesti käytetyille lääkevalmisteille, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja, kuten statiineille, glyburidille, nateglinidille ja repaglinidille. Varovaisuus ja asianmukainen seuranta ovat tarpeen samanaikaisessa käytössä OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien kanssa. Bilirubiini on OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti. Tutkimuksessa 445-102 havaittiin lievää keskimääräisen kokonaisbilirubiinin kohoamista (muutos lähtötilanteesta enintään 4,0 µmol/l). Tämä löydös on yhdenmukainen *in vitro* -olosuhteissa todetun eleksakaftorin ja M23-ELX-metaboliitin bilirubiinin kuljettajaproteiinien OATP1B1:n ja OATP1B3:n eston kanssa.

Eleksakaftori ja ivakaftori ovat BCRP:n estäjiä. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori ja ivakaftori saattaa lisätä altistusta samanaikaisesti käytetyille lääkevalmisteille, jotka ovat BCRP:n substraatteja, kuten rosuvastatiinille. Asianmukaista seuranta on noudatettava samanaikaisessa käytössä BCRP:n substraattien kanssa.

### Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää on tutkittu etinyyliestradioli-levonorgestreelin kanssa, ja sillä ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta tälle suun kautta otettavalle ehkäisyvalmisteelle altistukseen. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin ei odoteta vaikuttavan suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon.

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) eleksakaftorin, tetsakaftorin tai ivakaftorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Vähäiset tiedot osoittavat, että eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori erittyvät ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Tietoja eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Tetsakaftori ei vaikuttanut hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaaviin indekseihin uros- ja naarasrotilla kliinisesti merkittävillä altistuksilla. Eleksakaftori ja ivakaftori vaikuttivat rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta on raportoitu ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla, tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla ja ivakaftoria saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes mahdolliset huimausoireet lakkaavat.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla potilailla, jotka saivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää, olivat päänsärky (17,3 %), ripuli (12,9 %), ylähengitystieinfektio (11,9 %) ja aminotransferaasiarvojen nousu (10,9 %).

Ihottumaa vakavana haittavaikutuksena raportoitiin vähintään 12-vuotiailla potilailla 1,5 %:lla ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

##### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 4 on esitetty ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän, tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän ja ivakaftorimonoterapian käytössä havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokkien mukaan. Yleisyysluokat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Taulukko 4: Haittavaikutukset</b>		
<b>MedDRA-elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	Ylähengitystieinfektio*, nasofaryngiitti	hyvin yleinen
	Nuha*, influenssa*	yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypoglykemia*	yleinen
<b>Psykkiset häiriöt</b>	Masennus	tuntematon
<b>Hermosto</b>	Päänsärky*, huimaus*	hyvin yleinen

<b>Taulukko 4: Haittavaikutukset</b>		
<b>MedDRA-elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyys</b>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Korvakipu, epämiellyttävät tuntemukset korvassa, tinnitus, tärykalvon hyperemia, tasapainohäiriö	yleinen
	Korvan tukkoisuus	melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Suunielun kipu, nenän tukkoisuus*	hyvin yleinen
	Vetinen nuha*, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nielun punoitus, poikkeava hengitys*	yleinen
	Hengityksen vinkuminen*	melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli*, vatsakipu*	hyvin yleinen
	Pahoinvointi, ylävatsakipu*, ilmavaivat*	yleinen
<b>Maksa ja sappi</b>	Transaminaasiarvojen nousu	hyvin yleinen
	ALAT-arvon nousu*	hyvin yleinen
	ASAT-arvon nousu*	hyvin yleinen
	Maksavaurio <sup>†</sup>	tuntematon
	Kokonaisbilirubiiniarvon nousu <sup>†</sup>	tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Ihottuma*	hyvin yleinen
	Akne*, kutina*	yleinen
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Rintakyhmy	yleinen
	Rintatulehdus, gynekomastia, nännimuutokset, nännikipu	melko harvinainen
<b>Tutkimukset</b>	Yskösten bakteerit	hyvin yleinen
	Veren kreatiiniakinaasiarvon nousu*	hyvin yleinen
	Verenpaineen nousu*	melko harvinainen
<p>*Haittavaikutukset havaittu ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p><sup>†</sup>Maksavaurioita (ALAT-, ASAT- ja kokonaisbilirubiiniarvojen nousua) on raportoitu markkinoille tulon jälkeen ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidossa. Ne käsittävät myös elinsiirtoon johtaneen maksan vajaatoimintatapauksen potilaalla, jolla oli ennestään kirroosi ja porttilaskimon hypertensio. Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.</p>		

Turvallisuutta koskevat tiedot seuraavista tutkimuksista olivat yhdenmukaisia tutkimuksesta 445-102 saatujen turvallisuustietojen kanssa.

- 4 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus, johon osallistui 107 vähintään 12-vuotiasta potilasta (tutkimus 445-103).
- 192 viikon pituinen avoin turvallisuutta ja tehoa arvioiva jatkotutkimus 506 potilaalla, jotka osallistuivat tutkimuksiin 445-102 ja 445-103 (tutkimus 445-105).
- 8 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus, johon osallistui 258 vähintään 12-vuotiasta potilasta (tutkimus 445-104).
- 24 viikon pituinen avoin tutkimus (tutkimus 445-106), johon osallistui 66 iältään 6–<12-vuotiasta potilasta.
- 24 viikon pituinen, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus (tutkimus 445-116), johon osallistui 121 iältään 6–<12-vuotiasta potilasta.
- 192 viikon pituinen, kaksiosainen (osa A ja osa B), avoin turvallisuutta ja tehoa arvioiva jatkotutkimus tutkimukseen 445-106 osallistuneille vähintään 6-vuotiaille potilaille (tutkimus 445-107), jonka A-osan (96 viikon pituinen) analyysi käsitti 64 potilasta.
- 24 viikon pituinen avoin tutkimus (tutkimus 445-111), johon osallistui 75 iältään 2–<6-vuotiasta potilasta.

## Valittujen haittavaikutusten kuvaus

### *Transaminaasiarvojen nousu*

Tutkimuksessa 445-102 >8, >5 ja >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 1,5 %, 2,5 % ja 7,9 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,0 %, 1,5 % ja 5,5 %. Haittavaikutuksena ilmoitetun transaminaasien nousun ilmaantuvuus oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 10,9 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 4,0 %.

Avoimissa tutkimuksissa jotkut potilaat lopettivat hoidon transaminaasiarvojen nousun vuoksi. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia, joissa hoito lopetettiin kohonneiden transaminaasien vuoksi (ks. kohta 4.4).

### *Ihottumatapahtumat*

Tutkimuksessa 445-102 ihottumatapahtumien (esim. ihottuma, kutiseva ihottuma) ilmaantuvuus oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 10,9 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 6,5 %. Ihottumatapahtumat olivat vaikeusasteeltaan enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita. Ihottumatapahtumien ilmaantuvuudet sukupuolen mukaan olivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 5,8 % miehillä ja 16,3 % naisilla ja lumelääkettä saaneilla potilailla 4,8 % miehillä ja 8,3 % naisilla. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista naispotilaista ihottumatapahtumien ilmaantuvuus oli 20,5 % naisilla, jotka ottivat hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, ja 13,6 % naisilla, jotka eivät ottaneet hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (ks. kohta 4.4).

### *Kreatiinikinaasiarvon nousu*

Tutkimuksessa 445-102 >5 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien kreatiinikinaasiarvojen ilmaantuvuus oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 10,4 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 5,0 %. Havaitut kreatiinikinaasiarvon nousut olivat enimmäkseen ohimeneviä ja oireettomia ja monia niistä oli edeltänyt liikunta. Kukaan ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista potilaista ei lopettanut hoitoa kreatiinikinaasiarvon nousun vuoksi.

### *Verenpaineen nousu*

Tutkimuksessa 445-102 suurimmat keskimääräisen diastolisen ja systolisen verenpaineen nousut lähtötilanteesta olivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 3,5 mmHg ja 1,9 mmHg (lähtötilanne: 113 mmHg systolinen ja 69 mmHg diastolinen) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 0,9 mmHg ja 0,5 mmHg (lähtötilanne: 114 mmHg systolinen ja 70 mmHg diastolinen).

Niiden potilaiden osuus, joiden systolinen verenpaine oli >140 mmHg tai diastolinen verenpaine >90 mmHg vähintään kahdella mittauskerralla, oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 5,0 % ja 3,0 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 3,5 % ja 3,5 %.

## Pediatriiset potilaat

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuustietojen arviointi tutkimuksissa 102, 103, 104, 106 ja 111 käsitti 228 iältään 2–<18-vuotiasta potilasta. Turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla on yleisesti ottaen yhdenmukainen aikuisten potilaiden kanssa.

Tutkimuksessa 445-106, johon osallistui 6–<12-vuotiaita potilaita, >8, >5 ja >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 0,0 %, 1,5 % ja 10,6 %. Kenelläkään ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista potilaista ei esiintynyt >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempia transaminaasiarvoja, joihin liittyi >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi kokonaisbilirubiini, eikä kukaan näistä potilaista lopettanut hoitoa transaminaasiarvojen nousun vuoksi (ks. kohta 4.4).

Tutkimuksessa 445-111, johon osallistui 2–<6-vuotiaita potilaita, >8, >5 ja >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 1,3 %, 2,7 % ja 8,0 %. Kenelläkään ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista potilaista ei esiintynyt >3 kertaa

viitealueen ylärajaa suurempia transaminaasiarvoja, joihin liittyi >2 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi kokonaisbilirubiini, eikä kukaan näistä potilaista lopettanut hoitoa transaminaasiarvojen nousun vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### *Ihottuma*

Tutkimuksessa 445-111, johon osallistui 2–<6-vuotiaita potilaita 15 tutkittavalla (20,0 %) esiintyi vähintään 1 ihottumatapahtuma. Näistä tutkittavista 4 oli tyttöjä (9,8 %) ja 11 poikia (32,4 %).

#### *Mykiön samentuma*

Yhdellä potilaalla esiintyi haittavaikutuksena mykiön samentuma.

#### Muut erityisryhmät

Lukuun ottamatta ihottumaa koskevia sukupuolieroja ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa potilasalaryhmissä, iän, lähtötilanteen uloshengityksen sekuntitulavuuden prosentteina ennustetusta (ppFEV<sub>1</sub>) ja maantieteellisen alueen mukaan analysoituna.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Yliannostusta hoidetaan yleisillä tukitoimilla, mm. tarkkailemalla elintoimintoja sekä seuraamalla potilaan kliinistä tilaa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet; ATC-koodi: R07AX32

#### Vaikutusmekanismi

Eleksakaftori ja tetsakaftori ovat CFTR-proteiinin korjaajia, jotka sitoutuvat eri kohtiin CFTR-proteiinia ja joilla on additiivinen F508del-CFTR:n prosessointia ja kuljetusta soluissa edistävä vaikutus, mikä lisää solun pinnalle kulkeutuvan CFTR-proteiinin määrää enemmän kuin kumpikaan molekyyli yksinään. Ivakaftori lisää kloridikuljetusta parantamalla CFTR-kanavan avoimuuden todennäköisyyttä (kanavaportin toimintaa) solun pinnalla.

Yhdessä eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori lisäävät F508del-CFTR:n määrää ja parantavat sen toimintaa solun pinnalla, mikä lisää CFTR-proteiinin toimintaa CFTR-välitteisenä kloridikuljetuksena mitattuna. Muiden CFTR-varianttien kuin F508del-CFTR-variantin osalta toisessa alleelissa on epäselvää, lisääkö eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä näiden mutatoituneiden CFTR-varianttien määrää solun pinnalla ja sen välittämää kloridikuljetusta parantamalla avoimen kanavan todennäköisyyttä (kanavaportin toimintaa), ja missä määrin tätä mahdollisesti tapahtuu.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### *Vaikutukset hien kloridiin*

Tutkimuksessa 445-102 (potilailla, joiden toisessa alleelissa oli *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa mutaatio, joka ennustaa joko CFTR-proteiinin tuotannon puuttumista tai CFTR-proteiinia, joka ei kuljeta kloridia eikä reagoi muihin CFTR:n modulaattoreihin [ivakaftoriin ja tetsakaftori-ivakaftoriin] *in vitro*) hien kloridipitoisuuden havaittiin pienentyneen lähtötilanteesta viikolla 4 ja pysyvän tällä tasolla 24-viikon pituisen hoitajakson loppuun asti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän hoitoero verrattuna lumelääkkeeseen hien kloridin keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -41,8 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -44,4, -39,3;  $P < 0,0001$ ).

Tutkimuksessa 445-103 (potilailla homotsygoottinen *F508del*-mutaatio) ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän hoitoero verrattuna tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmään hien kloridin keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikolla 4 oli -45,1 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -50,1, -40,1;  $P < 0,0001$ ).

Tutkimuksessa 445-104 (potilailla heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa gating-virheeseen tai CFTR-jäännösaktiivisuuteen liittyvä mutaatio) hien kloridipitoisuuden keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saavassa ryhmässä -22,3 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -24,5, -20,2;  $P < 0,0001$ ). Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän hoitoero verrattuna kontrolliryhmään (ivakaftoriryhmä tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saavien ryhmä) oli -23,1 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -26,1, -20,1;  $P < 0,0001$ ).

Tutkimuksessa 445-106 (6–<12-vuotiaat potilaat, joilla homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio) hien kloridipitoisuuden keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta ( $n = 62$ ) viikon 24 loppuun ( $n = 60$ ) oli -60,9 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -63,7, -58,2)\*. Hien kloridipitoisuuden keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 loppuun ( $n = 59$ ) oli -58,6 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -61,1, -56,1).

\* Kaikkien analyysien käsittämien osallistujien kaikista seurantakäynneistä ei ollut tietoja saatavilla, varsinkaan viikosta 16 alkaen. COVID-19-pandemia vaikeutti tietojen keräämistä viikolla 24. Viikon 12 tietoihin pandemia vaikutti vähemmän.

Tutkimuksessa 445-116 (6–<12-vuotiaat potilaat, joilla heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio) hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä pienensi hien kloridipitoisuutta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun lumelääkkeeseen verrattuna. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän keskimääräinen hoitoero (pienimmän neliösumman keskiarvo) verrattuna lumelääkkeeseen hien kloridipitoisuuden absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -51,2 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -55,3, -47,1; nimellinen  $P < 0,0001$ ).

## Sydän- ja verisuonivaikutukset

### *Vaikutus QT-aikaan*

Enintään 2-kertainen eleksakaftorin suositeltu enimmäisannos ja enintään 3-kertaiset tetsakaftorin ja ivakaftorin suositellut enimmäisannokset eivät pidentäneet terveiden tutkittavien QT/QTc-aikaa kliinisesti merkityksellisesti.

### *Syke*

Tutkimuksessa 445-102 sykkeen havaittiin laskevan keskimäärin 3,7–5,8 lyönnillä minuutissa lähtötilanteeseen (76 lyöntiä minuutissa) nähden ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän teho kystistä fibroosia sairastavilla potilailla osoitettiin kuudessa faasin 3 tutkimuksessa. Näihin tutkimukseen otetuilla potilailla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa minimal function (MF) -mutaatio tai gating-virheeseen tai CFTR-jäännösaktiivisuuteen liittyvä mutaatio. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää ei ole kliinisesti arvioitu kaikilla *F508del*-heterotsygooteilla.

Tutkimus 445-102 oli 24 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus potilaille, joiden toisessa alleelissa oli *F508del* -mutaatio ja toisessa MF-mutaatio. Tähän tutkimukseen soveltuvilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla edellytettiin olevan joko luokan I mutaatioita, joiden ei ennustettu tuottavan CFTR-proteiinia (mukaan lukien nonsense-mutaatiot, kanoniset silmukointimutaatiot ja insertio/delectio -vaiheistusmutaatiot, sekä pienet [ $\leq 3$  nukleotidia] että ei-pienet [ $> 3$  nukleotidia]), tai missense-mutaatioita, minkä tuloksena on CFTR-proteiini, joka ei kuljeta kloridia eikä siihen saada vastetta ivakaftorilla eikä tetsakaftori-ivakaftorilla *in vitro*. Yleisimmät tutkimuksessa arvioidut minimal function -alleelit olivat *G542X*, *W1282X*, *R553X* ja *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* ja *1898+1G→A*; *3659delC* ja *394delTT*; *CFTRdele2,3* sekä *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* ja *R560T*. Tutkimukseen osallistui yhteensä 403 vähintään 12-vuotiasta potilasta (keski-ikä 26,2 vuotta), jotka satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää. Seulonnassa potilaiden uloshengityksen sekuntitulavuus oli 40–90 % ennustetusta (ppFEV<sub>1</sub>-arvo 40–90 %). Lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli 61,4 % (vaihteluväli 32,3–97,1 %).

Tutkimus 445-103 oli 4 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus potilaille, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen. Tutkimukseen osallistui yhteensä 107 vähintään 12-vuotiasta potilasta (keski-ikä 28,4 vuotta), jotka saivat tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää 4 viikon pituisen avoimen esivaiheen ajan, ja jotka satunnaistettiin sen jälkeen saamaan joko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää 4 viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoitajakson ajan. Seulonnassa potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli 40–90 %. Lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-keskiarvo, esivaiheen jälkeen, oli 60,9 % (vaihteluväli 35,0–89,0 %).

Tutkimus 445-104 oli 8 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus potilaille, joilla oli heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa gating-virheeseen (Gating) tai CFTR-jäännösaktiivisuuteen (RF) liittyvä mutaatio. Tutkimukseen osallistui yhteensä 258 vähintään 12-vuotiasta potilasta (keski-ikä 37,7 vuotta), jotka saivat joko ivakaftoria (F/Gating) tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää (F/RF) 4 viikon pituisen avoimen esivaiheen ajan. F/R117H-genotyypin potilaat saivat esivaiheessa ivakaftoria. Potilaat satunnaistettiin sen jälkeen saamaan joko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää tai jatkamaan esivaiheen aikana saatua CFTR:ää moduloivaa hoitoa. Potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo seulonnassa oli 40–90 %. Lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-keskiarvo, esivaiheen jälkeen, oli 67,6 % (vaihteluväli 29,7–113,5 %).

Tutkimus 445-106 oli 24 viikon pituinen avoin tutkimus, johon osallistuneilla potilailla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio. Yhteensä 66 iältään 6–<12-vuotiasta potilasta (keski-ikä lähtötilanteessa 9,3 vuotta) sai hoitoa painon mukaisella annostuksella. Potilaille, joiden paino lähtötilanteessa oli <30 kg, annettiin kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia aamuisin ja yksi ivakaftori 75 mg -tabletti iltaisin. Potilaille, joiden paino lähtötilanteessa oli  $\geq 30$  kg, annettiin kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia aamuisin ja yksi ivakaftori 150 mg -tabletti iltaisin. Seulonnassa potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli  $\geq 40$  % ja paino  $\geq 15$  kg. Keskimääräinen lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli 88,8 % (vaihteluväli: 39,0–127,1 %).

Tutkimus 445-116 oli 24 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus 6–<12-vuotiailla potilailla (keski-ikä lähtötilanteessa 9,2 vuotta), joilla oli heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio. Yhteensä 121 potilasta satunnaistettiin saamaan joko

lumelääkettä tai ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaville potilaille, joiden paino lähtötilanteessa oli <30 kg, annettiin kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia aamuisin ja yksi ivakaftori 75 mg -tabletti iltaisin. Potilaille, joiden paino lähtötilanteessa oli  $\geq 30$  kg, annettiin kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia aamuisin ja yksi ivakaftori 150 mg -tabletti iltaisin. Seulonnassa potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli  $\geq 70$  % (lähtötilanteen keskimääräinen ppFEV<sub>1</sub> oli 89,3 % [vaihteluväli 44,6–121,8 %]), keuhkojen tuuletusta mittaava indeksi (LCI<sub>2,5</sub>)  $\geq 7,5$  (lähtötilanteen keskimääräinen LCI<sub>2,5</sub> oli 10,01 [vaihteluväli 6,91–18,36]) ja paino  $\geq 15$  kg.

Näiden tutkimusten potilaat jatkoivat kystisen fibroosin hoitojaan (esim. bronkodilaattorit, inhaloitavat antibiootit, dornaasi alfa ja hypertoninen keittosuolaliuos), mutta lopettivat mahdolliset aiemmin saadut CFTR:ää moduloivat hoidot, tutkimuslääkevalmisteita lukuun ottamatta. Potilailla oli vahvistettu kystisen fibroosin diagnoosi.

Tutkimuksiin 445-102, 445-103, 445-104 ja 445-106 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli seulonnassa keuhkoinfektio, jonka aiheuttajina oli keuhkojen toiminnan nopeampaan heikkenemiseen yhdistettyjä organismeja, kuten *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* tai *Mycobacterium abscessus*, tai poikkeava maksan toimintakokeen tulos (ALAT, ASAT, AFOS tai GGT  $\geq 3$  x viitealueen yläraja tai kokonaisbilirubiini  $\geq 2$  x viitealueen yläraja). Tutkimusten 445-102 ja 445-103 potilailla oli mahdollisuus siirtyä 192 viikon pituiseen avoimeen jatkotutkimukseen (tutkimus 445-105).

Tutkimusten 445-104, 445-106 ja 445-116 potilailla oli mahdollisuus siirtyä erillisiin avoimiin jatkotutkimuksiin.

#### *Tutkimus 445-102*

Tutkimuksessa 445-102 ensisijainen päätetapahtuma oli ppFEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun. Hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä johti tilastollisesti merkitsevään 14,3 prosenttiyksikön parannukseen ppFEV<sub>1</sub>-arvossa lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli: 12,7, 15,8;  $P < 0,0001$ ) (ks. taulukko 5). Keskimääräinen ppFEV<sub>1</sub>-arvon parantuminen havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa päivänä 15 ja parannus säilyi 24 viikon pituisen hoitajakson loppuun asti. Parannuksia ppFEV<sub>1</sub>-arvossa havaittiin iästä, lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-arvosta, sukupuolesta ja maantieteellisestä alueesta riippumatta.

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneista potilaista yhteensä 18:lla lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli <40 prosenttia. Turvallisuus ja teho tässä alaryhmässä oli yhdenmukainen kokonaispopulaation kanssa. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän keskimääräinen hoitoero verrattuna lumelääkkeeseen ppFEV<sub>1</sub>-arvon absoluuttisessa muutoksessa viikon 24 loppuun oli tässä alaryhmässä 18,4 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 11,5, 25,3).

Taulukossa 5 on yhteenvedo ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista.

<b>Taulukko 5: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-102)</b>			
<b>Analyysi</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Lumelääke N = 203</b>	<b>Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 200</b>
<b>Ensisijainen</b>			
Lähtötilanteen ppFEV <sub>1</sub>	Keskiarvo (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (prosenttiyksikköä)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -0,4 (0,5)	14,3 (12,7, 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)

<b>Taulukko 5: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-102)</b>			
<b>Analyysi</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Lumelääke N = 203</b>	<b>Ivakaftori- tetsakaftori- eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 200</b>
<b>Tärkeimmät toissijaiset</b>			
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 4 (prosenttiyksikköä)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -0,2 (0,6)	13,7 (12,0, 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä lähtötilanteesta viikon 24 loppuun*	Tapahtumia (arvioitu esiintyvyys/vuosi <sup>†</sup> ) Esiintyvyyssuhde (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo	113 (0,98) EO EO	41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Lähtötilanteen hien kloridi (mmol/l)	Keskiarvo (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (mmol/l)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4, -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikolla 4 (mmol/L)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0, -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Lähtötilanteen CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä (pistettä)	Keskiarvo (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (pistettä)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -2,7 (1,0)	20,2 (17,5, 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 4 (pistettä)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -1,9 (1,1)	20,1 (16,9, 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Lähtötilanteen painoindeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Keskiarvo (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absoluuttinen painoindeksin muutos lähtötilanteesta viikolla 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 0,09 (0,07)	1,04 (0,85, 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV <sub>1</sub> : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; CI: luottamusväli; SD: keskipoikkeama; SE: keskivirhe; EO: ei oleellinen; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. * Keuhko-oireiden pahentuminen määriteltiin antibioottihoidon (laskimonsisäisen, inhaloitavan tai oraalisen) muutoksena, kun potilaalla oli vähintään neljä 12:sta etukäteen määritetystä sinopulmonaarisesta merkistä/oireesta. <sup>†</sup> Tapahtumien arvioitu esiintyvyys vuotta kohden laskettiin käyttämällä 48 viikkoa vuotta kohden.			

#### Tutkimus 445-103

Tutkimuksessa 445-103 ensisijainen päätetapahtuma oli keskimääräinen absoluuttinen ppFEV<sub>1</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta kaksoissokkoutetun hoitojakson viikolla 4. Hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä paransi ppFEV<sub>1</sub>-arvoa tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin

yhdistelmään verrattuna tilastollisesti merkitsevästi 10,0 prosenttiyksiköllä (95 %:n luottamusväli: 7,4, 12,6;  $P < 0,0001$ ) (ks. taulukko 6). Parannuksia ppFEV<sub>1</sub>-arvossa havaittiin iästä, sukupuolesta, lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-arvosta ja maantieteellisestä alueesta riippumatta.

Taulukossa 6 on yhteenveto ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista koko tutkimuspopulaatiossa.

Post hoc -analyysissä ppFEV<sub>1</sub>-arvon parannuksen havaittiin olevan 7,8 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 4,8, 10,8) potilailla, jotka olivat äskettäin saaneet CFTR:ää moduloivaa hoitoa (N = 66), ja 13,2 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 8,5, 17,9) potilailla, jotka eivät olleet äskettäin saaneet CFTR:ää moduloivaa hoitoa (N = 41).

<b>Taulukko 6: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-103)</b>			
<b>Analyysi*</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 52</b>	<b>Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 55</b>
<b>Ensisijainen</b>			
Lähtötilanteen ppFEV <sub>1</sub>	Keskiarvo (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 4 (prosenttiyksikköä)	Hoitoero (95 %:n CI) P-arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9)
<b>Tärkeimmät toissijaiset</b>			
Lähtötilanteen hien kloridi (mmol/l)	Keskiarvo (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikolla 4 (mmol/l)	Hoitoero (95 %:n CI) P-arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1, -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7)
Lähtötilanteen CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä (pistettä)	Keskiarvo (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 4 (pistettä)	Hoitoero (95 %:n CI) P-arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -1,4 (2,0)	17,4 (11,8, 23,0) P < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; CI: luottamusväli; SD: keskipoikkeama; SE: keskivirhe; EO: ei oleellinen; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised.			
* Ensisijaisen ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien lähtötilanne määriteltiin 4 viikon pituisen, tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoitoa käsittävän esivaiheen päättymiseksi.			

#### *Tutkimus 445-104*

Tutkimuksessa 445-104 ensisijainen päätetapahtuma oli ryhmänsisäinen keskimääräinen absoluuttinen ppFEV<sub>1</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saavien ryhmässä. Hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä paransi ppFEV<sub>1</sub>-arvoa tilastollisesti merkitsevästi 3,7 prosenttiyksiköllä lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli: 2,8, 4,6;  $P < 0,0001$ ) (ks. taulukko 7). Kokonaisparannuksia ppFEV<sub>1</sub>-arvossa

havaittiin iästä, sukupuolesta, lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-arvosta, maantieteellisestä alueesta ja genotyypiryhmästä (F/Gating tai R/RF) riippumatta.

Taulukossa 7 on yhteenveto ensisijaisesta ja toissijaisista päätetapahtumista koko tutkimuspopulaatiossa.

F/Gating-genotyypin potilaita koskevassa alaryhmäanalyysissä ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän (N = 50) hoitoero verrattuna ivakaftoriin (N = 45) ppFEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa oli 5,8 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 3,5, 8,0). F/RF-genotyypin potilaita koskevassa alaryhmäanalyysissä ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän (N = 82) hoitoero verrattuna tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmään (N = 81) ppFEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa oli 2,0 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 0,5, 3,4). F/Gating- ja F/RF-genotyypiryhmien hien kloridin parannusta ja CFQ-R-kyselyn hengitysosion pistemäärää koskevat tulokset olivat yhdenmukaisia kokonaistulosten kanssa.

<b>Taulukko 7: Ensisijainen ja toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-104)</b>			
<b>Analyysi*</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Kontrolli-ryhmä<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 132</b>
<b>Ensisijainen</b>			
Lähtötilanteen ppFEV <sub>1</sub>	Keskiarvo (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun (prosenttiyksikköä)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI) P-arvo	0,2 (-0,7, 1,1) EO	3,7 (2,8, 4,6) P < 0,0001
<b>Tärkeimmät ja muut toissijaiset</b>			
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun kontrolliryhmään verrattuna (prosenttiyksikköä)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI) P-arvo	EO EO	3,5 (2,2, 4,7) P < 0,0001
Lähtötilanteen hien kloridi (mmol/l)	Keskiarvo (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun (mmol/l)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI) P-arvo	0,7 (-1,4, 2,8) EO	-22,3 (-24,5, -20,2) P < 0,0001
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun kontrolliryhmään verrattuna (mmol/l)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI) P-arvo	EO EO	-23,1 (-26,1, -20,1) P < 0,0001
Lähtötilanteen CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä (pistettä)	Keskiarvo (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikon 8 loppuun (pistettä)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI)	1,6 (-0,8, 4,1)	10,3 (8,0, 12,7)

<b>Taulukko 7: Ensisijainen ja toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-104)</b>			
<b>Analyysi*</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Kontrolliryhmä<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 132</b>
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikon 8 loppuun kontrolliryhmään verrattuna (pistettä)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI)	EO	8,7 (5,3, 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitulavuudesta; CI: luottamusväli; SD: keskiarvo; EO: ei oleellinen; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. * Ensisijaisen ja toissijaisien päätetapahtumien lähtötilanne määriteltiin 4 viikon pituisen, ivakaftorihoitoa tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoitoa käsittävän esivaiheen päättymiseksi. <sup>†</sup> ivakaftoriryhmä tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saavien ryhmä.			

#### Tutkimus 445-105

Tutkimus 445-105 oli 192 viikon pituinen avoin jatkotutkimus, jossa arvioitiin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaisessa hoidossa. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää annettiin potilaille, jotka siirtyivät tutkimuksista 445-102 (N = 399) ja 445-103 (N = 107).

Tutkimuksessa 445-105 alkuperäisten tutkimusten kontrolliryhmien potilaille todettiin tehon päätetapahtumien parannuksia, jotka olivat yhdenmukaisia ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää alkuperäisissä tutkimuksissa saaneiden tutkittavien vastaavien tulosten kanssa. Sekä kontrolliryhmien potilaille että ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää alkuperäisissä tutkimuksissa saaneilla potilaille todettiin pitkäkestoisia parannuksia. Taulukossa 8 on yhteenveto toissijaisista tehon päätetapahtumista.

<b>Taulukko 8: Tutkimuksen 445-105 toissijainen tehon analyysi, koko analyysijoukko (F/MF- ja F/F-tutkittavat)</b>					
<b>Analyysi</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Tutkimuksen 445-105 viikko 192</b>			
		<b>Lumelääke tutkimuksessa 445-102 N = 203</b>	<b>Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yhdistelmä tutkimuksessa 445-102 N = 196</b>	<b>Tetsakaftori-ivakaftorin yhdistelmä tutkimuksessa 445-103 N = 52</b>	<b>Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yhdistelmä tutkimuksessa 445-103 N = 55</b>
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta* (prosenttiyksikköä)	n LS-keskiarvo 95 %:n CI	136 <b>15,3</b> (13,7, 16,8)	133 <b>13,8</b> (12,3, 15,4)	32 <b>10,9</b> (8,2, 13,6)	36 <b>10,7</b> (8,1, 13,3)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta* (mmol/l)	n LS-keskiarvo 95 %:n CI	133 <b>-47,0</b> (-50,1, -43,9)	128 <b>-45,3</b> (-48,5, -42,2)	31 <b>-48,2</b> (-55,8, -40,7)	38 <b>-48,2</b> (-55,1, -41,3)
Keuhko-oireiden pahentumisten	Tapahtumia	385		71	

lukumäärä kolmoishoidon kumulatiivisen tehovaiheen <sup>†</sup> aikana	Tapahtumien arvioitu esiintyvyys / vuosi (95 %:n CI)	0,21 (0,17, 0,25)		0,18 (0,12, 0,25)	
Absoluuttinen painoindeksin muutos lähtötilanteesta* (kg/m <sup>2</sup> )	n LS- keskiarvo 95 %:n CI	144 <b>1,81</b> (1,50, 2,12)	139 <b>1,74</b> (1,43, 2,05)	32 <b>1,72</b> (1,25, 2,19)	42 <b>1,85</b> (1,41, 2,28)
Absoluuttinen painon muutos lähtötilanteesta* (kg)	n LS- keskiarvo 95 %:n CI	144 <b>6,6</b> (5,5, 7,6)	139 <b>6,0</b> (4,9, 7,0)	32 <b>6,1</b> (4,6, 7,6)	42 <b>6,3</b> (4,9, 7,6)
Absoluuttinen muutos CFQ-R RD -kyselyn pistemäärässä lähtötilanteesta* (pistettä)	n LS- keskiarvo 95 %:n CI	148 <b>15,3</b> (12,3, 18,3)	147 <b>18,3</b> (15,3, 21,3)	33 <b>14,8</b> (9,7, 20,0)	42 <b>17,6</b> (12,8, 22,4)
ppFEV <sub>1</sub> = prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; CFQ-R RD = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, hengitystä koskeva osio; LS = pienin neliösumma; CI = luottamusväli * Lähtötilanne = alkuperäisen tutkimuksen lähtötilanne <sup>†</sup> Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ryhmään satunnaistettujen tutkittavien kohdalla kolmoishoidon kumulatiivinen tehovaihe kattaa alkuperäisten tutkimusten tiedot tutkimuksen 445-105 hoitoviikolle 192 asti (N = 255, mukaan lukien 4 potilasta, jotka eivät siirtyneet tutkimukseen 445-105). Lumehoitoon tai tetsakaftori-ivakaftorin ryhmään satunnaistettujen tutkittavien kohdalla kolmoishoidon kumulatiivinen tehovaihe kattaa tiedot 192 hoitoviikosta ainoastaan tutkimuksessa 445-105 (N = 255).					

## Pediatriset potilaat

### *6–<12-vuotiaat pediatriset potilaat*

#### *Tutkimus 445-106*

Tutkimuksen 445-106 turvallisuutta ja siedettävyyttä koskevaa ensisijaista päätetapahtumaa arvioitiin viikon 24 loppuun asti 6–<12-vuotiailla potilailla. Toissijaiset päätetapahtumat koskivat farmakokinetiikkaa ja tehoa.

Taulukossa 9 on yhteenvedo toissijaisista tehoa koskevista tuloksista.

<b>Taulukko 9: Toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (N = 66) (tutkimus 445-106)</b>			
<b>Analyysi</b>	<b>Lähtö-tilanteen keskiarvo (SD)</b>	<b>Absoluuttinen muutos viikon 12 loppuun Ryhmän-sisäinen muutos (95 %:n CI)</b>	<b>Absoluuttinen muutos viikon 12 loppuun Ryhmän-sisäinen muutos (95 %:n CI)*</b>
ppFEV <sub>1</sub> (prosenttiyksikköä)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3, 11,9)	n = 59 10,2 (7,9, 12,6)
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä (pistettä)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9, 8,2)	n = 65 7,0 (4,7, 9,2)
länmukaisen painoindeksin z-pistemäärä	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13, 0,30) <sup>†</sup>	n = 33 0,37 (0,26, 0,48) <sup>‡</sup>
länmukaisen painon z-pistemäärä	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07, 0,18) <sup>†</sup>	n = 33 0,25 (0,16, 0,33) <sup>‡</sup>
länmukaisen pituuden z-pistemäärä	n = 66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06, 0,00) <sup>†</sup>	n = 33 -0,05 (-0,12, 0,01) <sup>‡</sup>
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä <sup>††</sup>	EO	EO	n = 66 4 (0,12) <sup>§</sup>
LCI <sub>2.5</sub>	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18, -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11, -1,30)

SD: keskipoikkeama; CI: luottamusväli; ppFEV<sub>1</sub>: prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; EO: ei oleellinen; LCI: Lung Clearance Index (keuhkojen tuuletusta mittaava indeksi).

\* Kaikkien analyysien käsittämien osallistujien kaikista seurantakäynneistä ei ollut tietoja saatavilla, varsinkin viikosta 16 alkaen. COVID-19-pandemia vaikeutti tietojen keräämistä viikolla 24. Viikon 12 tietoihin pandemia vaikutti vähemmän.

<sup>†</sup> Viikon 12 arvioinnissa.

<sup>‡</sup> Viikon 24 arvioinnissa.

<sup>††</sup> Keuhko-oireiden pahentuminen määriteltiin antibiootihoidon (laskimonsisäisen, inhaloitavan tai oraalisen) muutoksena, kun potilaalla oli vähintään neljä 12:sta etukäteen määritetystä sinopulmonaarisesta merkistä/oireesta.

<sup>§</sup> Tapahtumien lukumäärä ja arvioitu esiintyvyys vuotta kohden laskettiin käyttämällä 48 viikkoa vuotta kohden.

#### *Tutkimus 445-107*

Tutkimus 445-107 oli 192 viikon pituinen, kaksiosainen (osa A ja osa B), avoin jatkotutkimus, jossa arvioidaan pitkäaikaisen ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorihoidon turvallisuutta ja tehoa potilailla, jotka olivat mukana tutkimuksen 445-106 loppuun asti. Tehon päätetapahtumia arvioitiin toissijaisina päätetapahtumina. Tutkimuksen A-osan analyysi tehtiin 96 viikon jälkeen, ja se käsitti 64 vähintään 6-vuotiasta pediatria potilasta. Tutkimuksen jäljellä olevien 96 hoitoviikon jälkeen todettiin pitkäkestoisia parannuksia ppFEV<sub>1</sub>-arvossa, hien kloridipitoisuudessa, CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä ja LCI<sub>2.5</sub>-arvossa, mikä oli yhdenmukaista tutkimuksessa 445-106 havaittujen tulosten kanssa.

#### *Tutkimus 445-116*

Tutkimuksessa 445-116 iältään 6–<12-vuotiaille potilaille annettu hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä johti tilastollisesti merkitsevään parannukseen ensisijaisessa päätetapahtumassa (LCI<sub>2.5</sub>) lähtötilanteesta viikon 24 loppuun. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän keskimääräinen hoitoero (pienimmän neliösumman keskiarvo) verrattuna

lumelääkkeeseen  $LCI_{2.5}$ -arvon absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -2,26 (95 %:n luottamusväli: -2,71, -1,81;  $P < 0,0001$ ).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän käytöstä kystisen fibroosin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä aikuisilla tutkittavilla ja kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Eleksakaftorin ja tetsakaftorin kerran vuorokaudessa annon ja ivakaftorin kaksi kertaa vuorokaudessa annon aloittamisen jälkeen eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin pitoisuudet plasmassa saavuttavat vakaan tilan noin 7 vuorokauden kuluessa (eleksakaftori), 8 vuorokauden kuluessa (tetsakaftori) ja 3–5 vuorokauden kuluessa (ivakaftori). Kun vakaa tila saavutetaan ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin annossa, eleksakaftorin kumulaatiokerroin on noin 3,6, tetsakaftorin noin 2,8 ja ivakaftorin noin 4,7. Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin tärkeimmät vakaan tilan farmakokineettiset parametrit vähintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla on esitetty taulukossa 10.

<b>Taulukko 10: Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin keskimääräiset (SD) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit enintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla</b>			
<b>Annos</b>	<b>Vaikuttava aine</b>	<b><math>C_{max}</math> (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b><math>AUC_{0-24h, ss}</math> tai <math>AUC_{0-12h, ss}</math> (<math>\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}</math>)*</b>
<b>Ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 100 mg ja eleksakaftori 200 mg kerran vrk:ssa</b>	Eleksakaftori	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tetsakaftori	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Ivakaftori	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

SD: keskipoikkeama;  $C_{max}$ : suurin havaittu pitoisuus;  $AUC_{ss}$ : pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala vakaassa tilassa.  
\*  $AUC_{0-24h}$  eleksakaftorille ja tetsakaftorille ja  $AUC_{0-12h}$  ivakaftorille

### Imeytyminen

Suun kautta ravitussa tilassa annetun eleksakaftorin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 80 %. Enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan ( $t_{max}$ ) mediaani (vaihteluväli) on eleksakaftorilla noin 6 tuntia (4–12 tuntia), tetsakaftorilla noin 3 tuntia (2–4 tuntia) ja ivakaftorilla noin 4 tuntia (3–6 tuntia). Kun eleksakaftoria annetaan rasvaa sisältävän ruoan kanssa, eleksakaftorialtistus (AUC) lisääntyy noin 1,9–2,5-kertaisesti verrattuna paastotilassa antoon. Kun ivakaftoria annetaan rasvaa sisältävän ruoan kanssa, ivakaftorialtistus lisääntyy noin 2,5–4-kertaisesti verrattuna paastotilassa antoon. Ruoalla ei ole vaikutusta tetsakaftorialtistukseen (ks. kohta 4.2).

Koska eleksakaftorialtistus oli noin 20 % vähäisempi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorirakeiden annon jälkeen verrattuna ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritablettiin, lääkemuoja ei pidetä keskenään vaihtokelpoisina.

### Jakautuminen

Eleksakaftorista >99 % ja tetsakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, kummassakin tapauksessa pääasiassa albumiiniin. Ivakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin ja lisäksi happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja ihmisen gammaglobuliiniin. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän suun kautta annon jälkeen keskimääräinen ( $\pm$ SD) näennäinen jakautumistilavuus oli eleksakaftorilla 53,7 litraa (17,7), tetsakaftorilla 82,0 litraa (22,3) ja ivakaftorilla 293 litraa (89,8). Eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori eivät jakaudu ensisijaisesti ihmisen punasoluihin.

## Biotransformaatio

Eleksakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä, pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. Terveille miestutkittaville annetun 200 mg:n <sup>14</sup>C-eleksakaftorin kerta-annoksen jälkeen M23-ELX oli ainoa päämetaboliitti verenkierrossa. M23-ELX-metaboliitti on teholtaan samankaltainen kuin eleksakaftori, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena.

Tetsakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä, pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. Terveille miestutkittaville annetun 100 mg:n <sup>14</sup>C-tetsakaftorikerta-annoksen jälkeen verenkierrossa havaittiin kolme päämetaboliittia, M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ. M1-TEZ-metaboliitti on teholtaan samankaltainen kuin tetsakaftori, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M2-TEZ-metaboliitin farmakologinen aktiivisuus on paljon vähäisempää kuin tetsakaftorin tai M1-TEZ-metaboliitin, ja M5-TEZ-metaboliittia ei pidetä farmakologisesti aktiivisena. Lisäksi tetsakaftorin suoran glukuronidaation kautta muodostuu vähäisempi verenkierrossa ilmenevä metaboliitti, M3-TEZ.

Myös ivakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä. *In vitro*- ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että ivakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. M1-IVA ja M6-IVA ovat ivakaftorin kaksi päämetaboliittia ihmisellä. M1-IVA vastaa teholtaan noin yhtä kuudesosaa ivakaftorista, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M6-IVA-metaboliittia ei pidetä farmakologisesti aktiivisena.

CYP3A4\*22-heterosygoottisen genotyypin vaikutus tetsakaftorille, ivakaftorille ja eleksakaftorille altistukseen vastaa heikon CYP3A4:n estäjän samanaikaisen annon vaikutusta, mikä ei ole kliinisesti merkittävä. Tetsakaftorin, ivakaftorin tai eleksakaftorin annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikutuksen odotetaan olevan voimakkaampi CYP3A4\*22- homosygoottisen genotyypin potilailla. Tällaisia potilaita koskevia tietoja ei kuitenkaan ole saatavilla.

## Eliminaatio

Useiden ravitussa tilassa annettujen annosten jälkeen keskimääräinen ( $\pm$ SD) näennäinen puhdistuma oli eleksakaftorilla 1,18 (0,29) l/h, tetsakaftorilla 0,79 (0,10) l/h ja ivakaftorilla 10,2 (3,13) l/h. Kiinteäannoksisten ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yhdistelmätablettien annon jälkeen keskimääräinen (SD) terminaalinen puoliintumisaika oli eleksakaftorilla noin 24,7 (4,87) tuntia, tetsakaftorilla noin 60,3 (15,7) tuntia ja ivakaftorilla noin 13,1 (2,98) tuntia. Keskimääräinen (SD) efektiivinen puoliintumisaika kiinteäannoksisten ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yhdistelmätablettien annon jälkeen on 11,9 (3,79) tuntia.

Pelkän <sup>14</sup>C-eleksakaftorin suun kautta annon jälkeen suurin osa eleksakaftorista (87,3 %) eliminoitui ulosteeseen, pääasiassa metaboliitteina.

Pelkän <sup>14</sup>C-tetsakaftorin suun kautta annon jälkeen suurin osa annoksesta (72 %) erittyi ulosteeseen (muuttumattomana tai M2-TEZ-metaboliittina) ja noin 14 % erittyi virtsaan (pääasiassa M2-TEZ-metaboliittina), mikä johti keskimäärin 86-prosenttiseen poistumiseen enintään 26 vuorokauden kuluessa annosta.

Pelkän <sup>14</sup>C-ivakaftorin suun kautta annon jälkeen suurin osa ivakaftorista (87,8 %) erittyi ulosteeseen metabolisen muuntumisen jälkeen.

Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana lääkkeenä oli vähäistä.

## Maksan vajaatoiminta

Eleksakaftoria yksinään tai yhdistelmänä tetsakaftorin ja ivakaftorin kanssa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15) sairastavilla tutkittavilla. Useiden eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftoriannosten antaminen 10 päivän aikana keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) sairastaville tutkittaville suurensi

eleksakaftorin AUC-arvoa noin 25 %:lla ja  $C_{\max}$ -arvoa 12 %:lla, M23-ELX-metaboliitin AUC-arvoa 73 %:lla ja  $C_{\max}$ -arvoa 70 %:lla tetsakaftorin AUC-arvoa 20 %:lla mutta ei tetsakaftorin  $C_{\max}$ -arvoa, M1-TEZ-metaboliitin AUC-arvoa 22 %:lla ja  $C_{\max}$ -arvoa 20 %:lla sekä ivakaftorin AUC-arvoa 1,5-kertaisesti ja  $C_{\max}$ -arvoa 10 %:lla terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna. Keskivaikean maksan vajaatoiminnan vaikutus kokonaisaltistukseen (eleksakaftorin ja sen M23-ELX-metaboliitin yhteenlaskettujen arvojen perusteella) ilmeni 36 % suurempana AUC-arvona ja 24 % suurempana  $C_{\max}$ -arvona terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

#### *Tetsakaftori ja ivakaftori*

Useiden tetsakaftori- ja ivakaftoriannosten antaminen 10 päivän aikana keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville suurensi tetsakaftorin AUC-arvoa 36 %:lla ja  $C_{\max}$ -arvoa 10 %:lla ja ivakaftorin AUC-arvoa 1,5-kertaisesti mutta ei ivakaftorin  $C_{\max}$ -arvoa terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna.

#### *Ivakaftori*

Pelkällä ivakaftorilla tehdyssä tutkimuksessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien ivakaftorin  $C_{\max}$ -arvo ei suurentunut mutta AUC-arvo 2,0-kertaistui terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Eleksakaftoria yksinään tai yhdistelmänä tetsakaftorin ja ivakaftorin kanssa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] <30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus.

Eleksakaftoria, tetsakaftoria ja ivakaftoria koskevassa ihmisillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin erittyminen virtsaan oli minimaalista (vain 0,23 %, 13,7 % [0,79 % muuttumattomana lääkkeenä] ja 6,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella eleksakaftorialtistus oli samankaltainen lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (N = 75; eGFR 60–<90 ml/min) kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (N = 341; eGFR ≥90 ml/min).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka käsitti 817 tetsakaftoria yksinään tai yhdistelmänä ivakaftorin kanssa faasin 2 tai faasin 3 tutkimuksissa saanutta potilasta, osoitti, että lievä munuaisten vajaatoiminta (N = 172; eGFR 60–<90 ml/min) ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (N = 8; eGFR 30–<60 ml/min) eivät vaikuttaneet merkittävästi tetsakaftorin puhdistumaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Sukupuoli

Eleksakaftorin (244 miestä ja 174 naista), tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltaista miehillä ja naisilla.

#### Rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta eleksakaftorialtistukseen valkoihisilla (N = 373) ja ei-valkoihisilla (N = 45). Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät 30 tummaihoista tai afroamerikkalaista henkilöä, 1 monirotuisen henkilön ja 14 muunrotuista henkilöä (aasialaisia tutkittavia ei sisällynyt analyysiin).

Hyvin niukat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että tetsakaftorialtistus valkoihisilla (n = 652) ja ei-valkoihisilla (n = 8) on samaa luokkaa. Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät 5 tummaihoista tai afroamerikkalaista henkilöä ja 3 syntyperäistä havaijilaista tai muuta tyyntenmerensaarelaista.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ivakaftorin farmakokinetiikkaan valkoihoisilla (n = 379) ja ei-valkoihoisilla (n = 29). Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät 27 afroamerikkalaista henkilöä ja 2 aasialaista henkilöä.

#### Läkkäät potilaat

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää koskeviin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut riittävää määrää vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää, onko vaste näillä potilailla erilainen kuin nuoremmilla aikuisilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvat faasin 3 tutkimuksissa havaitut eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistukset on esitetty ikäryhmän mukaan taulukossa 11. Eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistukset 2–<18-vuotiailla potilailla ovat saman vaihteluvälin sisällä kuin vähintään 18-vuotiailla potilailla havaitut altistukset.

**Taulukko 11. Keskimääräinen (SD) vakaan tilan eleksakaftori-, M23-ELX-, tetsakaftori-, M1-TEZ- ja ivakaftorialtistus ikäryhmän mukaan**

<b>Ikä- /painoryhmä</b>	<b>Annos</b>	<b>Eleksa- kaftori AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>Tetsakaftori AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>Ivakaftori AUC<sub>0-12h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>
2-<6-vuotiaat potilaat, paino 10 kg – <14 kg (N = 16)	ivakaftori 60 mg kerran vrk:ssa aamuisin, tetsakaftori 40 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 80 mg kerran vrk:ssa ja ivakaftori 59,5 mg kerran vrk:ssa iltaisin	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
2-<6-vuotiaat potilaat, paino ≥14 kg (N = 59)	ivakaftori 75 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 50 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 100 mg kerran vrk:ssa	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
6-<12-vuotiaat potilaat, paino <30 kg (N = 36)	ivakaftori 75 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 50 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 100 mg kerran vrk:ssa	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
6-<12-vuotiaat potilaat, paino ≥30 kg (N = 30)	ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 200 mg kerran vrk:ssa	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Nuoret potilaat (12-<18 vuotta) (N = 72)	ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 200 mg kerran vrk:ssa	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)

Aikuiset potilaat (≥18 vuotta) (N = 179)	ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 200 mg kerran vrk:ssa	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: keskipoikkeama; AUC <sub>ss</sub> : pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala vakaassa tilassa.						

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Eleksakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### *Hedelmällisyys ja tiineys*

Hedelmällisyyttä koskevien löydösten haittavaikutuksetonta altistustasoa kuvaava NOAEL-arvo oli urosrotilla 55 mg/kg/vrk (2 kertaa suurin ihmiselle suositeltu annos [MRHD] eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella) ja naarasrotilla 25 mg/kg/vrk (4 kertaa MRHD eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella). Rotalla, suurimman siedettävän annoksen (MTD) ylittäväillä annoksilla, siementiehyiden rappeutuminen ja atrofia korreloi lisä kivesten oligospermian/aspermian ja solujätteen kanssa. Eleksakaftoria 14 mg/kg/vrk (15 kertaa MRHD eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella) saaneiden uroskoirien kiveksissä havaittiin minimaalista tai lievää bilateraalista siementiehyiden rappeutumista/atrofiaa, joka ei hävinnyt lääkkeettömän jakson aikana, mutta ei myöskään aiheuttanut jälkiseurauksia. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Eleksakaftori ei ollut teratogeeninen rotilla 40 mg/kg/vrk:n annoksilla eikä kaniineilla 125 mg/kg/vrk:n annoksilla (rotilla noin 9 kertaa ja kaniineilla noin 4 kertaa MRHD eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella [rotta] eleksakaftorin AUC-arvon perusteella [kaniini]). Kehitystä koskevat löydökset rajoittuivat sikiöiden alentuneeseen keskipainoon ≥25 mg/kg/vrk:n annoksilla.

Eleksakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien istukan.

#### Tetsakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tetsakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien istukan.

Nuorten eläinten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa rottia altistettiin syntymän jälkeisinä päivinä 7–35, havaittiin kuolleisuutta ja henkeä uhkaavaa huonokuntoisuutta, myös pienillä annoksilla. Löydökset olivat annosriippuvaisia ja yleisesti ottaen vaikeampia silloin, kun tetsakaftorin anto aloitettiin varhain syntymän jälkeen. Kun rottia altistettiin syntymän jälkeisinä päivinä 21–49, toksisuutta ei havaittu suurimmalla annoksella, joka vastasi noin kaksinkertaista ihmisen tarkoituksellista altistusta. Tetsakaftori ja sen metaboliitti M1-TEZ ovat P-glykoproteiinin substraatteja. Pienempi P-glykoproteiinin aktiivisuus nuorten rottien aivoissa suurensi aivojen tetsakaftori- ja M1-TEZ-pitoisuuksia. Nämä löydökset eivät todennäköisesti ole olennaisia käyttöaiheen mukaisten vähintään 2-vuotiaiden pediatrien potilaiden kannalta, sillä P-glykoproteiinin ekspression taso näillä potilailla vastaa aikuisilla havaittua tasoa.

## Ivakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### *Hedelmällisyys ja tiineys*

Hedelmällisyyttä koskevien löydösten NOAEL-arvo oli urosrotilla 100 mg/kg/vrk (5 kertaa suurin ihmiselle suositeltu annos [MRHD] ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella) ja naarasrotilla 100 mg/kg/vrk (3 kertaa MRHD ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella).

Pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa ivakaftori laski eloonjäänti- ja imetysindeksejä sekä pienensi poikasten painoa. Elinkelpoisuuden ja jälkeläisten kasvun NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 3-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille aikuisilla ihmisillä MRHD-annoksella. Ivakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien ja kaniinien istukan.

### *Tutkimukset nuorilla eläimillä*

Kaihilöydöksiä todettiin nuorilla rotilla, joille oli annettu syntymän jälkeisinä päivinä 7–35 ivakaftoria annoksina, joilla saavutettiin 0,21 kertaa ihmisen altistus MRHD-annoksella ivakaftorin ja sen metaboliittien systeemisen altistuksen perusteella. Kaihilöydöksiä ei ole todettu tiineysajan päivinä 7–17 ivakaftoria saaneiden naarasrottien sikiöillä, rotanpoikasilla, jotka altistuivat ivakaftorille maidon kautta syntymän jälkeiseen päivään 20 asti, 7 viikon ikäisillä rotilla, eikä ivakaftoria saaneilla 3,5–5 kuukauden ikäisillä koirilla. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta (ks. kohta 4.4).

## Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän mahdollista additiivista ja/tai synergististä toksisuutta, ei havaittu odottamattomia toksisia vaikutuksia tai yhteisvaikutuksia. Urosten lisääntymiskykyyn kohdistuvaa mahdollista synergististä toksisuutta ei ole arvioitu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Hypromelloosi (E464)  
Hypromelloosiasetaattisuksinaatti  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)  
Kroskarmelloosinatrium (E468)  
Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Tabletin kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)  
Hydroksiipropyyliselluloosa (E463)  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki (E553b)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

3 vuotta

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

4 vuotta

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC-kalvoon (polyvinyylikloridi) laminoidusta PCTFE-kalvosta (polyklorotrifluoroetyleni) koostuva läpipainopakkaus, joka on sinetöity läpipainofoliokannella.

Pakkauskoko: 56 tablettia (4 läpipainolevyä, joissa kussakin 14 tablettia).

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. elokuuta 2020

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg rakeet, annospussi  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg rakeet, annospussi

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 60 mg ivakaftoria, 40 mg tetsakaftoria ja 80 mg eleksakaftoria.

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

Yksi annospussi sisältää 188,6 mg laktoosimonohydraattia.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 75 mg ivakaftoria, 50 mg tetsakaftoria ja 100 mg eleksakaftoria.

*Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan*

Yksi annospussi sisältää 235,7 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet, annospussi

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, makeutetut, maustamattomat rakeet, joiden halkaisija on noin 2 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kaftrio-rakeet on tarkoitettu kystisen fibroosin yhdistelmähoitoon ivakaftorin kanssa 2–<6-vuotiaille pediatriksille potilaille, joilla on vähintään yksi *CFTR*-geenin *F508del*-mutaatio (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Kaftrio-valmistetta saavat määrätä vain terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on kokemusta kystisen fibroosin hoidosta. Jos potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, vähintään yhden *F508del*-mutaation olemassaolo on vahvistettava käyttämällä genotyypitysmenetelmää (ks. kohta 5.1).

Transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) ja kokonaisbilirubiinin seuranta suositellaan kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista, 3 kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen. Potilaille, joilla on aikaisemmin ollut maksasairaus tai joiden transaminaasiarvot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava tiheämpää seuranta (ks. kohta 4.4).

## Annostus

Älittää 2–<6-vuotiaiden pediatrien potilaiden annostuksessa on noudatettava taulukon 1 ohjeita.

<b>Taulukko 1: Suositeltu annostus vähintään 2–&lt;6-vuotiaille potilaille</b>			
<b>Ikä</b>	<b>Paino</b>	<b>Aamuannos</b>	<b>Ilta-annos</b>
2–<6-vuotiaat	10 kg – <14 kg	Yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 59,5 mg -rakeita
	≥14 kg	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg -rakeita

Aamu- ja ilta-annosten välillä tulee olla noin 12 tuntia, ja annokset tulee ottaa rasvaa sisältävän ruoan kanssa (ks. Antotapa).

### *Annoksen unohtuminen*

Jos unohtuneesta aamu- tai ilta-annoksesta on kulunut enintään 6 tuntia, potilaan tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian ja jatkaa sen jälkeen alkuperäisen aikataulun mukaisesti.

Jos yli 6 tuntia on kulunut:

- unohtuneesta aamuannoksesta, potilaan tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian ja olla ottamatta ilta-annosta. Seuraava aikataulun mukainen aamuannos otetaan normaaliin aikaan.

### **TAI**

- unohtuneesta ilta-annoksesta, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta. Seuraava aikataulun mukainen aamuannos otetaan normaaliin aikaan.

Aamu- ja ilta-annoksia ei pidä ottaa samaan aikaan.

### *CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö*

Samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien (esim. flukonatsoli, erytromysiini, verapamiili) tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, telitromysiini ja klaritromysiini) kanssa annos tulee pienentää taulukon 2 mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

<b>Taulukko 2: Annosaikataulu samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa</b>			
<b>Ikä</b>	<b>Paino</b>	<b>Kohtalaiset CYP3A:n estäjät</b>	<b>Voimakkaat CYP3A:n estäjät</b>
2–<6-vuotiaat	10 kg – <14 kg	Vuoropäivin: <ul style="list-style-type: none"><li>• Yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita ensimmäisenä päivänä</li><li>• Yksi annospussi ivakaftori 59,5 mg -rakeita seuraavana päivänä</li></ul> Ei ivakaftorirakeiden ilta-annospussia.	Yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita kaksi kerta viikossa, noin 3–4 päivän välein.  Ei ivakaftorirakeiden ilta-annospussia.
2–<6-vuotiaat	≥14 kg	Vuoropäivin: <ul style="list-style-type: none"><li>• Yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita ensimmäisenä päivänä</li><li>• Yksi annospussi ivakaftori 75 mg</li></ul>	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita kaksi kerta viikossa, noin 3–4 päivän välein.  Ei ivakaftorirakeiden ilta-annospussia.

		-rakeita seuraavana päivänä Ei ivakaftorirakeiden ilta-annospussia.	
--	--	--	--

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Hoitoa ei suositella 2–<6-vuotiaille potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville 2–<6-vuotiaille potilaille Kaftrio-valmisteen käyttöä saa harkita vain, jos sille on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan suurempia kuin riskit. Tällöin Kaftrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 3).

Tutkimuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ei ole tehty, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei pidä hoitaa Kaftrio-valmisteella.

Annoksen muuttamista lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastaville potilaille (ks. taulukko 3) ei suositella (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

<b>Taulukko 3: Käyttösuositukset 2–&lt;6-vuotiaille maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille</b>				
<b>Ikä</b>	<b>Paino</b>	<b>Lievä (Child-Pugh-luokka A)</b>	<b>Keskivaikea (Child-Pugh-luokka B)</b>	<b>Vaikea (Child-Pugh-luokka C)</b>
2–<6-vuotiaat	10 kg – <14 kg	Ei annosmuutosta	<p><b>Käyttöä ei suositella.</b> Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa saa harkita vain, jos käytölle on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.</p> <p>Käytön tapauksessa Kaftrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella seuraavasti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivät 1–3: yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita kerran vrk:ssa</li> <li>• Päivä 4: ei annosta</li> <li>• Päivät 5–6: yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita kerran vrk:ssa</li> <li>• Päivä 7: ei annosta</li> </ul> <p>Toista edellä annettu annosohjelma joka viikko.</p> <p>Ivakaftorirakeiden ilta-annosta ei pidä ottaa.</p>	Ei pidä käyttää
2–<6-vuotiaat	≥14 kg	Ei annosmuutosta	<b>Käyttöä ei suositella.</b> Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien	Ei pidä käyttää

			<p>potilaiden hoitoa saa harkita vain, jos käytölle on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.</p> <p>Käytön tapauksessa Kaftrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella seuraavasti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivät 1–3: yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita kerran vrk:ssa</li> <li>• Päivä 4: ei annosta</li> <li>• Päivät 5–6: yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita kerran vrk:ssa</li> <li>• Päivä 7: ei annosta</li> </ul> <p>Toista edellä annettu annosohjelma joka viikko.</p> <p>Ivakaftorirakeiden ilta-annosta ei pidä ottaa.</p>	
--	--	--	---	--

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole kokemuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Pediatriset potilaat

Kaftrio-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta. Kaikki annospussissa olevat rakeet on sekoitettava yhteen teelusikalliseen (5 ml) potilaan iälle sopivaa pehmeää ruokaa tai nestettä, ja seos on nautittava kokonaan. Ruoan tai nesteen on oltava korkeintaan huoneenlämpöistä. Annospussit ovat kertakäyttöisiä. Sekoittamisen jälkeen valmisteen on osoitettu olevan stabiili yhden tunnin ajan, minkä vuoksi se on nautittava tämän ajan kuluessa. Esimerkkejä pehmeästä ruoasta tai nesteestä ovat soseutetut hedelmät tai vihannekset, jogurtti, vesi, maito tai mehu. Juuri ennen annoksen antoa tai heti sen jälkeen potilaan on nautittava rasvapitoinen ateria tai välipala.

Kaftrio tulee ottaa rasvapitoisen ruoan kanssa. Rasvapitoisia aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistuksessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunaa, juustoa, pähkinää, täysmaitoa tai lihaa (ks. kohta 5.2).

Greippiä sisältäviä ruokia ja juomia on vältettävä Kaftrio-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Transaminaasiarvojen nousu ja maksavaurio

Kirroosia ja porttilaskimon hypertensiota sairastavalla potilaalla, joka sai ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää, on raportoitu elinsiirtoon johtanut maksan vajaatoiminta. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää on käytettävä varoen potilaille, joilla on olemassa oleva pitkälle edennyt maksasairaus (esim. kirroosi, porttilaskimon hypertensio), ja vain silloin, jos hoidon hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Transaminaasiarvojen nousu on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa transaminaasiarvojen nousua havaittiin useammin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Potilaille, jotka ovat saaneet ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää, transaminaasien nousuun on joskus liittynyt samanaikaista kokonaisbilirubiinin nousua. Transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) ja kokonaisbilirubiinin mittaamista suositellaan kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista, 3 kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Potilaille, joilla on aikaisemmin ollut maksasairaus tai joiden transaminaasiarvot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava tiheämpää seurantaa. Jos ALAT tai ASAT on  $>5$  x viitealueen yläraja tai ALAT tai ASAT on  $>3$  x viitealueen yläraja sekä bilirubiini  $>2$  x viitealueen yläraja, anto on lopetettava ja laboratorioarvoja seurattava tarkasti, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Kun transaminaasit ovat palautuneet normaalille tasolle, hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Hoitoa ei suositella keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin käyttöä saa harkita vain, jos sille on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan suurempia kuin riskit. Tällöin Kaftrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 3). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei pidä hoitaa ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorilla (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

#### Masennus

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu masennusta (mukaan lukien itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä), joka on yleensä ilmaantunut kolmen kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta ja potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt psyykkisiä häiriöitä. Joissakin tapauksissa oireiden on raportoitu lievittyneen annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaita (ja hoitajia) on neuvottava kiinnittämään huomiota masentuneisuuteen, itsemurha-ajatuksiin tai epätavallisiin muutoksiin käyttäytymisessä sekä kääntymään lääkärin puoleen välittömästi, jos näitä oireita ilmenee.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole kokemuksia, minkä vuoksi varovaisuutta suositellaan tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## Elinsiirron jälkeen

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää ei ole tutkittu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joille on tehty elinsiirto. Siksi käyttöä elinsiirtopotilaille ei suositella. Yhteisvaikutukset yleisesti käytettyjen immunosuppressanttien kanssa, ks. kohta 4.5.

## Ihottumatapahtumat

Ihottumatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi naisilla kuin miehillä, etenkin naisilla, jotka ottivat hormonaalisia ehkäisyvalmisteita. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden osuutta ihottumien esiintymiseen ei voida poissulkea. Jos hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävälle potilaalle ilmaantuu ihottumaa, on harkittava ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidon sekä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön keskeyttämistä. Ihottuman hävittyä tulee harkita, onko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidon jatkaminen ilman hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöä asianmukaista. Jos ihottuma ei palaa, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön jatkamista voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

## Läkkäät potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä ei osallistunut riittävää määrää vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää, onko vaste näillä potilailla erilainen kuin nuoremmilla aikuisilla. Annossuosituksot perustuvat tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä ja ivakaftorin monoterapialla tehdyistä tutkimuksista saatuun farmakokineettiseen profiiliin ja tietoihin (ks. kohta 5.2).

## Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

### *CYP3A:n indusoijat*

Ivakaftorialtistus pienentyy merkittävästi ja eleksakaftori- ja tetsakaftorialtistuksen odotetaan pienentyvän samanaikaisessa käytössä CYP3A:n indusoijien kanssa, jolloin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin teho saattaa heikentyä. Siksi samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

### *CYP3A:n estäjät*

Altistukset eleksakaftorille, tetsakaftorille ja ivakaftorille lisääntyvät samanaikaisessa käytössä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori- ja ivakaftoriannoksia tulee muuttaa samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5 ja taulukko 2 kohdassa 4.2).

## Kaihi

Ei-synnyinäistä silmän mykiön samentumista ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on raportoitu ivakaftoria sisältäviä hoitoja saaneilla pediatriisilla potilailla. Vaikka joissakin tapauksissa oli olemassa muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), mahdollista ivakaftorihoidon aiheuttamaa riskiä ei voida poissulkea. Pediatriisille potilaille on suositeltavaa tehdä silmätutkimus ennen ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidon aloittamista sekä hoidon aikana (ks. kohta 5.3).

## Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

### *Laktoosi*

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja/tai ivakaftorin farmakokinetiikkaan vaikuttavat lääkevalmisteet

#### *CYP3A:n indusoijat*

Eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori ovat CYP3A:n substraatteja (ivakaftori on CYP3A:n herkkä substraatti). Eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistus saattaa pienentyä samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa, jolloin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin teho saattaa heikentyä. Ivakaftorin samanaikainen anto rifampisiinin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n indusoija, pienensi ivakaftorin AUC-arvoa merkittävästi 89 %. Myös eleksakaftori- ja tetsakaftorialtistuksen odotetaan vähentyvän samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa. Näin ollen samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Voimakkaita CYP3A:n indusoijia ovat muun muassa:

- rifampisiini, rifabutiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

#### *CYP3A:n estäjät*

Samanaikainen anto itrakonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n estäjä, suurensi eleksakaftorin AUC-arvoa 2,8-kertaisesti ja tetsakaftorin AUC-arvoa 4–4,5-kertaisesti. Samanaikainen anto itrakonatsolin kanssa suurensi ivakaftorin AUC-arvoa 15,6-kertaisesti ja samanaikainen anto ja ketokonatsolin kanssa 8,5-kertaisesti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin annoksia tulee pienentää samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 ja kohta 4.4).

Voimakkaita CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli
- telitromysiini ja klaritromysiini.

Simulaatiot osoittivat, että samanaikainen anto kohtalaisten CYP3A:n estäjien flukonatsolin, erytromysiinin ja verapamiilin kanssa saattaa suurentaa eleksakaftorin AUC-arvoa noin 1,9-kertaisesti ja tetsakaftorin AUC-arvoa noin 2,3-kertaisesti. Flukonatsolin samanaikainen anto suurensi ivakaftorin AUC-arvoa 2,9-kertaisesti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori- ja ivakaftoriannoksia tulee pienentää samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 ja kohta 4.4).

Kohtalaisia CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa:

- flukonatsoli
- erytromysiini.

Greippimehu sisältää yhden tai useamman CYP3A:ta kohtalaisesti estävän ainesosan ja saattaa siten lisätä eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistusta samanaikaisessa käytössä. Siksi greippiä sisältäviä ruokia ja juomia on vältettävä ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori- ja ivakaftorihoidon aikana (ks. kohta 4.2).

#### *Mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat eleksakaftorin olevan effluksikuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP (rintasyövän resistenssiproteiini) substraatti, mutta ei OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatti. P-gp:n ja BCRP:n estäjien samanaikaisen käytön ei odoteta vaikuttavan eleksakaftorialtistukseen eleksakaftorin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi.

*In vitro* -tutkimukset osoittivat tetsakaftorin olevan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1:n sekä effluksikuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP substraatti. Tetsakaftori ei ole OATP1B3:n substraatti. OATP1B1:n, P-gp:n tai BCRP:n estäjien samanaikaisen käytön ei odoteta vaikuttavan tetsakaftorialtistukseen tetsakaftorin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi. P-gp:n estäjät saattavat kuitenkin lisätä altistusta tetsakaftorin M2-TEZ-metaboliitille. Varovaisuutta tulee siksi noudattaa, kun P-gp:n estäjiä (esim. siklosporiinia) käytetään samanaikaisesti ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin kanssa.

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että ivakaftori ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n tai P-gp:n substraatti. Ivakaftori ja sen metaboliitit ovat BCRP:n substraatteja *in vitro*. Ivakaftorin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi BCRP:n estäjien samanaikaisen annon ei odoteta muuttavan altistusta ivakaftorille ja M1-IVA-metaboliitille, eikä mahdollisten muutosten M6-IVA-metaboliitille altistuksessa odoteta olevan kliinisesti merkittäviä.

#### Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja/tai ivakaftorin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

##### *CYP2C9:n substraatit*

Ivakaftori saattaa estää CYP2C9:ää. INR-arvon tarkkailu on siksi suositeltavaa, kun ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria ja ivakaftorin yhdistelmää käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa. Muita lääkevalmisteita, joille altistus saattaa lisääntyä, ovat glimepiridi ja glipitsidi; näitä lääkevalmisteita tulee käyttää varoen.

##### *Mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa*

Ivakaftorin tai tetsakaftori-ivakaftorin samanaikainen anto digoksiinin kanssa, joka on herkkä CYP3A:n substraatti, suurensi digoksiinin AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin lievän P-gp:tä estävän vaikutuksen kanssa. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä saattaa lisätä systeemistä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat herkkiä P-gp:n substraatteja, jolloin tällaisten lääkevalmisteiden terapeuttinen vaikutus ja haittavaikutukset saattavat voimistua tai pitkittyä. Varovaisuus ja asianmukainen seuranta ovat tarpeen, kun samanaikaisesti käytetään digoksiinia tai muita P-gp:n substraatteja, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, kuten siklosporiinia, everolimuusia, sirolimuusia ja takrolimuusia.

Eleksakaftori ja M23-ELX-metaboliitti estävät OATP1B1:n ja OATP1B3:n soluunottoa *in vitro*. Tetsakaftori-ivakaftori suurensi OATP1B1:n substraatti pitavastatiinin AUC-arvoa 1,2-kertaisesti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä saattaa lisätä altistusta samanaikaisesti käytetyille lääkevalmisteille, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja, kuten statiineille, glyburidille, nateglinidille ja repaglinidille. Varovaisuus ja asianmukainen seuranta ovat tarpeen samanaikaisessa käytössä OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien kanssa. Bilirubiini on OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti. Tutkimuksessa 445-102 havaittiin lievää keskimääräisen kokonaisbilirubiinin kohoamista (muutos lähtötilanteesta enintään 4,0 µmol/l). Tämä löydös on yhdenmukainen *in vitro* -olosuhteissa todetun eleksakaftorin ja M23-ELX-metaboliitin bilirubiinin kuljettajaproteiinien OATP1B1:n ja OATP1B3:n eston kanssa.

Eleksakaftori ja ivakaftori ovat BCRP:n estäjiä. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori ja ivakaftori saattaa lisätä altistusta samanaikaisesti käytetyille lääkevalmisteille, jotka ovat BCRP:n substraatteja, kuten rosuvastatiinille. Asianmukaista seuranta on noudatettava samanaikaisessa käytössä BCRP:n substraattien kanssa.

## Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää on tutkittu etinyyliestradioli-levonorgestreelin kanssa, ja sillä ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta tälle suun kautta otettavalle ehkäisyvalmisteelle altistukseen. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin ei odoteta vaikuttavan suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon.

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) eleksakaftorin, tetsakaftorin tai ivakaftorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

#### Imetys

Vähäiset tiedot osoittavat, että eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori erittyvät ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### Hedelmällisyys

Tietoja eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Tetsakaftori ei vaikuttanut hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaaviin indekseihin uros- ja naarasrotilla kliinisesti merkittävillä altistuksilla. Eleksakaftori ja ivakaftori vaikuttivat rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta on raportoitu ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla, tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla ja ivakaftoria saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes mahdolliset huimusoireet lakkaavat.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla potilailla, jotka saivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää, olivat päänsärky (17,3 %), ripuli (12,9 %), ylähengitystieinfektio (11,9 %) ja aminotransferaasiarvojen nousu (10,9 %).

Ihottumaa vakavana haittavaikutuksena raportoitiin vähintään 12-vuotiailla potilailla 1,5 %:lla ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 4 on esitetty ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän, tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän ja ivakaftorimonoterapian käytössä havaitut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokkien mukaan. Yleisyysluokat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Taulukko 4: Haittavaikutukset</b>		
<b>MedDRA-elinjärjestelmä-luokka</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	Ylähengitystieinfektio*, nasofaryngiitti	hyvin yleinen
	Nuha*, influenssa*	yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypoglykemia*	yleinen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Masennus	tuntematon
<b>Hermosto</b>	Päänsärky*, huimaus*	hyvin yleinen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Korvakipu, epämiellyttävät tuntemukset korvassa, tinnitus, tärykalvon hyperemia, tasapainohäiriö	yleinen
	Korvan tukkoisuus	melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Suunielun kipu, nenän tukkoisuus*	hyvin yleinen
	Vetinen nuha*, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nielun punoitus, poikkeava hengitys*	yleinen
	Hengityksen vinkuminen*	melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli*, vatsakipu*	hyvin yleinen
	Pahoinvointi, ylävatsakipu*, ilmavaivat*	yleinen
<b>Maksa ja sappi</b>	Transaminaasiarvojen nousu	hyvin yleinen
	ALAT-arvon nousu*	hyvin yleinen
	ASAT-arvon nousu*	hyvin yleinen
	Maksavaurio <sup>†</sup>	tuntematon
	Kokonaisbilirubiiniarvon nousu <sup>†</sup>	tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Ihottuma*	hyvin yleinen
	Akne*, kutina*	yleinen
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Rintakyyhmy	yleinen
	Rintatulehdus, gynekomastia, nännimuutokset, nännikipu	melko harvinainen
<b>Tutkimukset</b>	Yskösten bakteerit	hyvin yleinen
	Veren kreatiiniakinaasiarvon nousu*	hyvin yleinen
	Verenpaineen nousu*	melko harvinainen

\*Haittavaikutukset havaittu ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kliinisissä tutkimuksissa.  
<sup>†</sup>Maksavaurioita (ALAT-, ASAT- ja kokonaisbilirubiiniarvojen nousua) on raportoitu markkinoille tulon jälkeen ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidossa. Ne käsittävät myös elinsiirtoon johtaneen maksan vajaatoimintatapauksen potilaalla, jolla oli ennestään kirroosi ja porttilaskimon hypertensio. Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Turvallisuutta koskevat tiedot seuraavista tutkimuksista olivat yhdenmukaisia tutkimuksesta 445-102 saatujen turvallisuustietojen kanssa.

- 4 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus, johon osallistui 107 vähintään 12-vuotiasta potilasta (tutkimus 445-103).

- 192 viikon pituinen avoin turvallisuutta ja tehoa arvioiva jatkotutkimus 506 potilaalla, jotka osallistuivat tutkimuksiin 445-102 ja 445-103 (tutkimus 445-105).
- 8 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus, johon osallistui 258 vähintään 12-vuotiasta potilasta (tutkimus 445-104).
- 24 viikon pituinen avoin tutkimus (tutkimus 445-106), johon osallistui 66 iältään 6–<12-vuotiasta potilasta.
- 24 viikon pituinen, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus (tutkimus 445-116), johon osallistui 121 iältään 6–<12-vuotiasta potilasta.
- 192 viikon pituinen, kaksiosainen (osa A ja osa B), avoin turvallisuutta ja tehoa arvioiva jatkotutkimus tutkimukseen 445-106 osallistuneille vähintään 6-vuotiaille potilaille (tutkimus 445-107), jonka A-osan (96 viikon pituinen) analyysi käsitti 64 potilasta.
- 24 viikon pituinen avoin tutkimus (tutkimus 445-111), johon osallistui 75 iältään 2–<6-vuotiasta potilasta.

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Transaminaasiarvojen nousu*

Tutkimuksessa 445-102 >8, >5 ja >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 1,5 %, 2,5 % ja 7,9 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,0 %, 1,5 % ja 5,5 %. Haittavaikutuksena ilmoitetun transaminaasien nousun ilmaantuvuus oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 10,9 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 4,0 %.

Avoimissa tutkimuksissa jotkut potilaat lopettivat hoidon transaminaasiarvojen nousun vuoksi. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia, joissa hoito lopetettiin kohonneiden transaminaasien vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### *Ihottumatapahtumat*

Tutkimuksessa 445-102 ihottumatapahtumien (esim. ihottuma, kutiseva ihottuma) ilmaantuvuus oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 10,9 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 6,5 %. Ihottumatapahtumat olivat vaikeusasteeltaan enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita. Ihottumatapahtumien ilmaantuvuudet sukupuolen mukaan olivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 5,8 % miehillä ja 16,3 % naisilla ja lumelääkettä saaneilla potilailla 4,8 % miehillä ja 8,3 % naisilla. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista naispotilaista ihottumatapahtumien ilmaantuvuus oli 20,5 % naisilla, jotka ottivat hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, ja 13,6 % naisilla, jotka eivät ottaneet hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (ks. kohta 4.4).

#### *Kreatiinikinaasiarvon nousu*

Tutkimuksessa 445-102 >5 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien kreatiinikinaasiarvojen ilmaantuvuus oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 10,4 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 5,0 %. Havaitut kreatiinikinaasiarvon nousut olivat enimmäkseen ohimeneviä ja oireettomia ja monia niistä oli edeltänyt liikunta. Kukaan ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista potilaista ei lopettanut hoitoa kreatiinikinaasiarvon nousun vuoksi.

#### *Verenpaineen nousu*

Tutkimuksessa 445-102 suurimmat keskimääräisen diastolisen ja systolisen verenpaineen nousut lähtötilanteesta olivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 3,5 mmHg ja 1,9 mmHg (lähtötilanne: 113 mmHg systolinen ja 69 mmHg diastolinen) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 0,9 mmHg ja 0,5 mmHg (lähtötilanne: 114 mmHg systolinen ja 70 mmHg diastolinen).

Niiden potilaiden osuus, joiden systolinen verenpaine oli >140 mmHg tai diastolinen verenpaine >90 mmHg vähintään kahdella mittauskerralla, oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 5,0 % ja 3,0 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 3,5 % ja 3,5 %.

## Pediatriset potilaat

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuustietojen arviointi tutkimuksissa 102, 103, 104, 106 ja 111 käsitti 228 iältään 2–<18-vuotiasta potilasta. Turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla on yleisesti ottaen yhdenmukainen aikuisten potilaiden kanssa.

Tutkimuksessa 445-106, johon osallistui 6–<12-vuotiaita potilaita, >8, >5 ja >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 0,0 %, 1,5 % ja 10,6 %. Kenelläkään ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista potilaista ei esiintynyt >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempia transaminaasiarvoja, joihin liittyi >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi kokonaisbilirubiini, eikä kukaan näistä potilaista lopettanut hoitoa transaminaasiarvojen nousun vuoksi (ks. kohta 4.4).

Tutkimuksessa 445-111, johon osallistui 2–<6-vuotiaita potilaita, >8, >5 ja >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 1,3 %, 2,7 % ja 8,0 %. Kenelläkään ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista potilaista ei esiintynyt >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempia transaminaasiarvoja, joihin liittyi >2 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi kokonaisbilirubiini, eikä kukaan näistä potilaista lopettanut hoitoa transaminaasiarvojen nousun vuoksi (ks. kohta 4.4).

### *Ihottuma*

Tutkimuksessa 445-111, johon osallistui 2–<6-vuotiaita potilaita 15 tutkittavalla (20,0 %) esiintyi vähintään 1 ihottumatapahtuma. Näistä tutkittavista 4 oli tyttöjä (9,8 %) ja 11 poikia (32,4 %).

### *Mykiön samentuma*

Yhdellä potilaalla esiintyi haittavaikutuksena mykiön samentuma.

## Muut erityisryhmät

Lukuun ottamatta ihottumaa koskevia sukupuolieroja ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa potilasalaryhmissä, iän, lähtötilanteen uloshengityksen sekuntitilavuuden prosentteina ennustetusta (ppFEV<sub>1</sub>) ja maantieteellisen alueen mukaan analysoituna.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Yliannostusta hoidetaan yleisillä tukitoimilla, mm. tarkkailemalla elintoimintoja sekä seuraamalla potilaan kliinistä tilaa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.2 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet; ATC-koodi: R07AX32

#### Vaikutusmekanismi

Eleksakaftori ja tetsakaftori ovat CFTR-proteiinin korjaajia, jotka sitoutuvat eri kohtiin CFTR-proteiinia ja joilla on additiivinen F508del-CFTR:n prosessointia ja kuljetusta soluissa edistävä vaikutus, mikä lisää solun pinnalle kulkeutuvan CFTR-proteiinin määrää enemmän kuin kumpikaan molekyyli yksinään. Ivakaftori lisää kloridikuljetusta parantamalla CFTR-kanavan avoimuuden todennäköisyyttä (kanavaportin toimintaa) solun pinnalla.

Yhdessä eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori lisäävät F508del-CFTR:n määrää ja parantavat sen toimintaa solun pinnalla, mikä lisää CFTR-proteiinin toimintaa CFTR-välitteisenä kloridikuljetuksena mitattuna. Muiden CFTR-varianttien kuin F508del-CFTR-variantin osalta toisessa alleelissa on epäselvää, lisääkö eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä näiden mutatoituneiden CFTR-varianttien määrää solun pinnalla ja sen välittämää kloridikuljetusta parantamalla avoimen kanavan todennäköisyyttä (kanavaportin toimintaa), ja missä määrin tätä mahdollisesti tapahtuu.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Vaikutukset hien kloridiin*

Tutkimuksessa 445-102 (potilailla, joiden toisessa alleelissa oli *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa mutaatio, joka ennustaa joko CFTR-proteiinin tuotannon puuttumista tai CFTR-proteiinia, joka ei kuljeta kloridia eikä reagoi muihin CFTR:n modulaattoreihin [ivakaftoriin ja tetsakaftori-ivakaftoriin] *in vitro*) hien kloridipitoisuuden havaittiin pienentyneen lähtötilanteesta viikolla 4 ja pysyvän tällä tasolla 24-viikon pituisen hoitajakson loppuun asti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän hoitoero verrattuna lumelääkkeeseen hien kloridin keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -41,8 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -44,4, -39,3;  $P < 0,0001$ ).

Tutkimuksessa 445-103 (potilailla homotsygoottinen *F508del*-mutaatio) ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän hoitoero verrattuna tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmään hien kloridin keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikolla 4 oli -45,1 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -50,1, -40,1;  $P < 0,0001$ ).

Tutkimuksessa 445-104 (potilailla heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa gating-virheeseen tai CFTR-jäännösaktiivisuuteen liittyvä mutaatio) hien kloridipitoisuuden keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saavassa ryhmässä -22,3 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -24,5, -20,2;  $P < 0,0001$ ). Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän hoitoero verrattuna kontrolliryhmään (ivakaftoriryhmä tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saavien ryhmä) oli -23,1 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -26,1, -20,1;  $P < 0,0001$ ).

Tutkimuksessa 445-106 (6–<12-vuotiaat potilaat, joilla homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio) hien kloridipitoisuuden keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (n = 62) viikon 24 loppuun (n = 60) oli -60,9 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -63,7, -58,2)\*. Hien kloridipitoisuuden keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 loppuun (n = 59) oli -58,6 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -61,1, -56,1).

\*Kaikkien analyysien käsittämien osallistujien kaikista seurantakäynneistä ei ollut tietoja saatavilla, varsinkin viikosta 16 alkaen. COVID-19-pandemia vaikeutti tietojen keräämistä viikolla 24. Viikon 12 tietoihin pandemia vaikutti vähemmän.

Tutkimuksessa 445-116 (6–<12-vuotiaat potilaat, joilla heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio) hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä pienensi hien kloridipitoisuutta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun lumelääkkeeseen verrattuna. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän keskimääräinen hoitoero (pienimmän neliösumman keskiarvo) verrattuna lumelääkkeeseen hien kloridipitoisuuden absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -51,2 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -55,3, -47,1; nimellinen  $P < 0,0001$ ).

Tutkimuksessa 445-111 (2–<6-vuotiaat potilaat, joilla homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio) hien kloridipitoisuuden keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -57,9 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -61,3, -54,6).

### Sydän- ja verisuonivaikutukset

#### *Vaikutus QT-aikaan*

Enintään 2-kertainen eleksakaftorin suositeltu enimmäisannos ja enintään 3-kertaiset tetsakaftorin ja ivakaftorin suositellut enimmäisannokset eivät pidentäneet terveiden tutkittavien QT/QTc-aikaa kliinisesti merkityksellisesti.

#### *Syke*

Tutkimuksessa 445-102 sykkeen havaittiin laskevan keskimäärin 3,7–5,8 lyönnillä minuutissa lähtötilanteeseen (76 lyöntiä minuutissa) nähden ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän teho kystistä fibroosia sairastavilla potilailla osoitettiin kuudessa faasin 3 tutkimuksessa. Näihin tutkimukseen otetuilla potilailla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa minimal function (MF) -mutaatio tai gating-virheeseen tai CFTR-jäännösaktiivisuuteen liittyvä mutaatio. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää ei ole kliinisesti arvioitu kaikilla *F508del*-heterotsygooteilla.

Tutkimus 445-102 oli 24 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus potilaille, joiden toisessa alleelissa oli *F508del*-mutaatio ja toisessa MF-mutaatio. Tähän tutkimukseen soveltuvilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla edellytettiin olevan joko luokan I mutaatioita, joiden ei ennustettu tuottavan CFTR-proteiinia (mukaan lukien nonsense-mutaatiot, kanoniset silmukointimutaatiot ja insertio/deleetio -vaiheistusmutaatiot, sekä pienet [ $\leq 3$  nukleotidia] että ei-pienet [ $> 3$  nukleotidia]), tai missense-mutaatioita, minkä tuloksena on CFTR-proteiini, joka ei kuljeta kloridia eikä siihen saada vastetta ivakaftorilla eikä tetsakaftori-ivakaftorilla *in vitro*. Yleisimmät tutkimuksessa arvioidut minimal function -alleelit olivat *G542X*, *W1282X*, *R553X* ja *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* ja *1898+1G→A*; *3659delC* ja *394delTT*; *CFTRdele2,3* sekä *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* ja *R560T*. Tutkimukseen osallistui yhteensä 403 vähintään 12-vuotiasta potilasta (keski-ikä 26,2 vuotta), jotka satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää. Seulonnassa potilaiden uloshengityksen sekuntitulavuus oli 40–90 % ennustetusta (ppFEV<sub>1</sub>-arvo 40–90 %). Lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli 61,4 % (vaihteluväli 32,3–97,1 %).

Tutkimus 445-103 oli 4 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus potilailla, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen. Tutkimukseen osallistui yhteensä 107 vähintään 12-vuotiasta potilasta (keski-ikä 28,4 vuotta), jotka saivat tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää 4 viikon pituisen avoimen esivaiheen ajan, ja jotka satunnaistettiin sen jälkeen saamaan joko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää 4 viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoitajakson ajan. Seulonnassa potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli 40–90 %. Lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-keskiarvo, esivaiheen jälkeen, oli 60,9 % (vaihteluväli 35,0–89,0 %).

Tutkimus 445-104 oli 8 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus potilaille, joilla oli heterosygoottinen *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa gating-virheeseen (Gating) tai CFTR-jäännösaktiivisuuteen (RF) liittyvä mutaatio. Tutkimukseen osallistui yhteensä 258 vähintään 12-vuotiasta potilasta (keski-ikä 37,7 vuotta), jotka saivat joko ivakaftoria (F/Gating) tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää (F/RF) 4 viikon pituisen avoimen esivaiheen ajan. F/R117H-genotyypin potilaat saivat esivaiheessa ivakaftoria. Potilaat satunnaistettiin sen jälkeen saamaan joko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää tai jatkamaan esivaiheen aikana saatua CFTR:ää moduloivaa hoitoa. Potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo seulonnessa oli 40–90 %. Lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-keskiarvo, esivaiheen jälkeen, oli 67,6 % (vaihteluväli 29,7–113,5 %).

Tutkimus 445-106 oli 24 viikon pituinen avoin tutkimus, johon osallistuneilla potilaille oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterosygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio. Yhteensä 66 iältään 6–<12-vuotiasta potilasta (keski-ikä lähtötilanteessa 9,3 vuotta) sai hoitoa painon mukaisella annostuksella. Potilaille, joiden paino lähtötilanteessa oli <30 kg, annettiin kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia aamuisin ja yksi ivakaftori 75 mg -tabletti iltaisin. Potilaille, joiden paino lähtötilanteessa oli ≥30 kg, annettiin kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia aamuisin ja yksi ivakaftori 150 mg -tabletti iltaisin. Seulonnessa potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli ≥40 % ja paino ≥15 kg. Keskimääräinen lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli 88,8 % (vaihteluväli: 39,0–127,1 %).

Tutkimus 445-116 oli 24 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus 6–<12-vuotiailla potilaille (keski-ikä lähtötilanteessa 9,2 vuotta), joilla oli heterosygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio. Yhteensä 121 potilasta satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaville potilaille, joiden paino lähtötilanteessa oli <30 kg, annettiin kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia aamuisin ja yksi ivakaftori 75 mg -tabletti iltaisin. Potilaille, joiden paino lähtötilanteessa oli ≥30 kg, annettiin kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia aamuisin ja yksi ivakaftori 150 mg -tabletti iltaisin. Seulonnessa potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli ≥70 % (lähtötilanteen keskimääräinen ppFEV<sub>1</sub> oli 89,3 % [vaihteluväli 44,6–121,8 %]), keuhkojen tuuletusta mittaava indeksi (LCI<sub>2,5</sub>) ≥7,5 (lähtötilanteen keskimääräinen LCI<sub>2,5</sub> oli 10,01 [vaihteluväli 6,91–18,36]) ja paino ≥15 kg.

Tutkimus 445-111 oli 24 viikon pituinen avoin tutkimus 2–<6-vuotiailla potilaille (keski-ikä lähtötilanteessa 4,1 vuotta), joilla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterosygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio. Tutkimukseen otetuille yhteensä 75 potilaalle annettiin hoitoa painon mukaisella annostuksella. Potilaille, joiden paino lähtötilanteessa oli 10–<14 kg, annettiin 60 mg ivakaftoria, 40 mg tetsakaftoria ja 80 mg eleksakaftoria kerran vuorokaudessa aamuisin sekä 59,5 mg ivakaftoria kerran vuorokaudessa iltaisin. Potilaille, joiden paino lähtötilanteessa oli ≥14 kg, annettiin 75 mg ivakaftoria 12 tunnin välein, 50 mg tetsakaftoria kerran vuorokaudessa ja 100 mg eleksakaftoria kerran vuorokaudessa.

Tutkimusten 445-102, 445-103, 445-104 ja 445-106 ja 445-111 potilaat jatkoivat kystisen fibroosin hoitojaan, mutta lopettivat mahdolliset aiemmin saadut CFTR:ää moduloivat hoidot, tutkimuslääkevalmisteita lukuun ottamatta. Tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli seulonnessa keuhkoinfektio, jonka aiheuttajina oli keuhkojen toiminnan nopeampaan heikkenemiseen yhdistettyjä organismeja, kuten *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* tai *Mycobacterium abscessus*, tai poikkeava maksan toimintakokeen tulos (ALAT, ASAT, AFOS tai GGT ≥3 x viitealueen yläraja tai kokonaisbilirubiini ≥2 x viitealueen yläraja). Tutkimukseen 445-111 ei myöskään otettu potilaita, joiden ALAT tai ASAT oli ≥2 x viitealueen yläraja.

Tutkimusten 445-102 ja 445-103 potilaille oli mahdollisuus siirtyä 192 viikon pituiseen avoimeen jatkotutkimukseen (tutkimus 445-105). Tutkimusten 445-104, 445-106, 445-116 ja 445-111 potilaille oli mahdollisuus siirtyä erillisiin avoimiin jatkotutkimuksiin.

*Tutkimus 445-102*

Tutkimuksessa 445-102 ensisijainen päätetapahtuma oli ppFEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun. Hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä johti tilastollisesti merkitsevään 14,3 prosenttiyksikön parannukseen ppFEV<sub>1</sub>-arvossa lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli: 12,7, 15,8; *P* < 0,0001) (ks. taulukko 5).

Keskimääräinen ppFEV<sub>1</sub>-arvon parantuminen havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa päivänä 15 ja parannus säilyi 24 viikon pituisen hoitajakson loppuun asti. Parannuksia ppFEV<sub>1</sub>-arvossa havaittiin iästä, lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-arvosta, sukupuolesta ja maantieteellisestä alueesta riippumatta.

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneista potilaista yhteensä 18:lla lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli <40 prosenttia. Turvallisuus ja teho tässä alaryhmässä oli yhdenmukainen kokonaispopulaation kanssa. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän keskimääräinen hoitoero verrattuna lumelääkkeeseen ppFEV<sub>1</sub>-arvon absoluuttisessa muutoksessa viikon 24 loppuun oli tässä alaryhmässä 18,4 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 11,5, 25,3).

Taulukossa 5 on yhteenveto ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista.

<b>Taulukko 5: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-102)</b>			
<b>Analyysi</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Lumelääke N = 203</b>	<b>Ivakaftori- tetsakaftori- eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 200</b>
<b>Ensisijainen</b>			
Lähtötilanteen ppFEV <sub>1</sub>	Keskiarvo (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> - arvon muutos	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo	EO EO	14,3 (12,7, 15,8) <i>P</i> < 0,0001
lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (prosenttiyksikköä)	Ryhmänsisäinen muutos (SE)	-0,4 (0,5)	13,9 (0,6)
<b>Tärkeimmät toissijaiset</b>			
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> - arvon muutos	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo	EO EO	13,7 (12,0, 15,3) <i>P</i> < 0,0001
lähtötilanteesta viikolla 4 (prosenttiyksikköä)	Ryhmänsisäinen muutos (SE)	-0,2 (0,6)	13,5 (0,6)
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä	Tapahtumia (arvioitu esiintyvyys/vuosi <sup>†</sup> )	113 (0,98)	41 (0,37)
lähtötilanteesta viikon 24 loppuun*	Esiintyvyyssuhde (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo	EO EO	0,37 (0,25, 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Lähtötilanteen hien kloridi (mmol/l)	Keskiarvo (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo	EO EO	-41,8 (-44,4, -39,3) <i>P</i> < 0,0001
viikon 24 loppuun (mmol/l)	Ryhmänsisäinen muutos (SE)	-0,4 (0,9)	-42,2 (0,9)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo	EO EO	-41,2 (-44,0, -38,5) <i>P</i> < 0,0001
viikolla 4 (mmol/L)	Ryhmänsisäinen muutos (SE)	0,1 (1,0)	-41,2 (1,0)
Lähtötilanteen CFQ-R- kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä (pistettä)	Keskiarvo (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)

<b>Taulukko 5: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-102)</b>			
<b>Analyysi</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Lumelääke N = 203</b>	<b>Ivakaftori- tetsakaftori- eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 200</b>
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (pistettä)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -2,7 (1,0)	20,2 (17,5, 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 4 (pistettä)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -1,9 (1,1)	20,1 (16,9, 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Lähtötilanteen painoindeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Keskiarvo (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absoluuttinen painoindeksin muutos lähtötilanteesta viikolla 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 0,09 (0,07)	1,04 (0,85, 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV <sub>1</sub> : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitavuudesta; CI: luottamusväli; SD: keskipoikkeama; SE: keskivirhe; EO: ei oleellinen; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. * Keuhko-oireiden pahentuminen määriteltiin antibiootihoidon (laskimonsisäisen, inhaloitavan tai oraalisen) muutoksena, kun potilaalla oli vähintään neljä 12:sta etukäteen määritetystä sinopulmonaarisesta merkistä/oireesta. † Tapahtumien arvioitu esiintyvyys vuotta kohden laskettiin käyttämällä 48 viikkoa vuotta kohden.			

#### *Tutkimus 445-103*

Tutkimuksessa 445-103 ensisijainen päätapahtuma oli keskimääräinen absoluuttinen ppFEV<sub>1</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta kaksoissokkoutetun hoitojakson viikolla 4. Hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä paransi ppFEV<sub>1</sub>-arvoa tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmään verrattuna tilastollisesti merkitsevästi 10,0 prosenttiyksiköllä (95 %:n luottamusväli: 7,4, 12,6; *P* < 0,0001) (ks. taulukko 6). Parannuksia ppFEV<sub>1</sub>-arvossa havaittiin iästä, sukupuolesta, lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-arvosta ja maantieteellisestä alueesta riippumatta.

Taulukossa 6 on yhteenveto ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätapahtumista koko tutkimuspopulaatiossa.

Post hoc -analyysissa ppFEV<sub>1</sub>-arvon parannuksen havaittiin olevan 7,8 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 4,8, 10,8) potilailla, jotka olivat äskettäin saaneet CFTR:ää moduloivaa hoitoa (N = 66), ja 13,2 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 8,5, 17,9) potilailla, jotka eivät olleet äskettäin saaneet CFTR:ää moduloivaa hoitoa (N = 41).

<b>Taulukko 6: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-103)</b>			
<b>Analyysi*</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 52</b>	<b>Ivakaftori-tetsakaftori- ja ivakaftorin yhdistelmä N = 55</b>
<b>Ensisijainen</b>			
Lähtötilanteen ppFEV <sub>1</sub>	Keskiarvo (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 4 (prosenttiyksikköä)	Hoitoero (95 %:n CI) P-arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9)
<b>Tärkeimmät toissijaiset</b>			
Lähtötilanteen hien kloridi (mmol/l)	Keskiarvo (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikolla 4 (mmol/l)	Hoitoero (95 %:n CI) P-arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1, -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7)
Lähtötilanteen CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä (pistettä)	Keskiarvo (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 4 (pistettä)	Hoitoero (95 %:n CI) P-arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -1,4 (2,0)	17,4 (11,8, 23,0) P < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; CI: luottamusväli; SD: keskipoikkeama; SE: keskivirhe; EO: ei oleellinen; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. * Ensisijaisen ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien lähtötilanne määriteltiin 4 viikon pituisen, tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoitoa käsittävän esivaiheen päättymiseksi.			

#### *Tutkimus 445-104*

Tutkimuksessa 445-104 ensisijainen päätetapahtuma oli ryhmänsisäinen keskimääräinen absoluuttinen ppFEV<sub>1</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saavien ryhmässä. Hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä paransi ppFEV<sub>1</sub>-arvoa tilastollisesti merkitsevästi 3,7 prosenttiyksiköllä lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli: 2,8, 4,6; P < 0,0001) (ks. taulukko 7). Kokonaisparannuksia ppFEV<sub>1</sub>-arvossa havaittiin iästä, sukupuolesta, lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-arvosta, maantieteellisestä alueesta ja genotyypiryhmästä (F/Gating tai R/RF) riippumatta.

Taulukossa 7 on yhteenveto ensisijaisesta ja toissijaisista päätetapahtumista koko tutkimuspopulaatiossa.

F/Gating-genotyypin potilaita koskevassa alaryhmäanalyysissä ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän (N = 50) hoitoero verrattuna ivakaftoriin (N = 45) ppFEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa oli 5,8 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 3,5, 8,0). F/RF-genotyypin potilaita koskevassa alaryhmäanalyysissä ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän (N = 82) hoitoero verrattuna tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmään (N = 81) ppFEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa oli 2,0 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 0,5, 3,4). F/Gating- ja F/RF-genotyypiryhmien hien kloridin parannusta ja CFQ-R-kyselyn hengitysosion pistemäärää koskevat tulokset olivat yhdenmukaisia kokonaistulosten kanssa.

<b>Taulukko 7: Ensisijainen ja toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-104)</b>			
<b>Analyysi*</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Kontrolliryhmä<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 132</b>
<b>Ensisijainen</b>			
Lähtötilanteen ppFEV <sub>1</sub>	Keskiarvo (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun (prosenttiyksikköä)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI) P-arvo	0,2 (-0,7, 1,1) EO	3,7 (2,8, 4,6) P < 0,0001
<b>Tärkeimmät ja muut toissijaiset</b>			
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun kontrolliryhmään verrattuna (prosenttiyksikköä)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI) P-arvo	EO EO	3,5 (2,2, 4,7) P < 0,0001
Lähtötilanteen hien kloridi (mmol/l)	Keskiarvo (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun (mmol/l)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI) P-arvo	0,7 (-1,4, 2,8) EO	-22,3 (-24,5, -20,2) P < 0,0001
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun kontrolliryhmään verrattuna (mmol/l)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI) P-arvo	EO EO	-23,1 (-26,1, -20,1) P < 0,0001
Lähtötilanteen CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä (pistettä)	Keskiarvo (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikon 8 loppuun (pistettä)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI)	1,6 (-0,8, 4,1)	10,3 (8,0, 12,7)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikon 8 loppuun kontrolliryhmään verrattuna (pistettä)	Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI)	EO	8,7 (5,3, 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; CI: luottamusväli; SD: keskiarvo; EO: ei oleellinen; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. * Ensisijaisen ja toissijaisten päätetapahtumien lähtötilanne määriteltiin 4 viikon pituisen, ivakaftorihoitoa tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoitoa käsittävän esivaiheen päättymiseksi. <sup>†</sup> ivakaftoriryhmä tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saavien ryhmä.			

#### Tutkimus 445-105

Tutkimus 445-105 oli 192 viikon pituinen avoin jatkotutkimus, jossa arvioitiin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaisessa hoidossa. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää annettiin potilaille, jotka siirtyivät tutkimuksista 445-102 (N = 399) ja 445-103 (N = 107).

Tutkimuksessa 445-105 alkuperäisten tutkimusten kontrolliryhmien potilailla todettiin tehon päätetapahtumien parannuksia, jotka olivat yhdenmukaisia ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää alkuperäisissä tutkimuksissa saaneiden tutkittavien vastaavien tulosten kanssa. Sekä kontrolliryhmien potilailla että ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää

alkuperäisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla todettiin pitkäkestoisia parannuksia. Taulukossa 8 on yhteenveto toissijaisista tehon päätetapahtumista.

<b>Taulukko 8: Tutkimuksen 445-105 toissijainen tehon analyysi, koko analyysijoukko (F/MF- ja F/F-tutkittavat)</b>					
<b>Analyysi</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Tutkimuksen 445-105 viikko 192</b>			
		<b>Lumelääke- tutkimus- sessa 445-102 N = 203</b>	<b>Ivakaftori- tetsakaftori- eleksakaftorin yhdistelmä tutkimuksessa 445-102 N = 196</b>	<b>Tetsakaftori- ivakaftorin yhdistelmä tutkimuksessa 445-103 N = 52</b>	<b>Ivakaftori- tetsakaftori- eleksakaftorin yhdistelmä tutkimuksessa 445-103 N = 55</b>
Absoluuttinen ppFEV <sub>1</sub> -arvon muutos lähtötilanteesta* (prosenttiyksikköä)	n LS- keskiarvo 95 %:n CI	136 <b>15,3</b> (13,7, 16,8)	133 <b>13,8</b> (12,3, 15,4)	32 <b>10,9</b> (8,2, 13,6)	36 <b>10,7</b> (8,1, 13,3)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta* (mmol/l)	n LS- keskiarvo 95 %:n CI	133 <b>-47,0</b> (-50,1, -43,9)	128 <b>-45,3</b> (-48,5, -42,2)	31 <b>-48,2</b> (-55,8, -40,7)	38 <b>-48,2</b> (-55,1, -41,3)
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä kolmoishoidon kumulatiivisen tehovaiheen <sup>†</sup> aikana	Tapahtumia  Tapahtumien arvioitu esiintyvyys/ vuosi (95 %:n CI)	385  0,21 (0,17, 0,25)		71  0,18 (0,12, 0,25)	
Absoluuttinen painoindeksin muutos lähtötilanteesta* (kg/m <sup>2</sup> )	n LS- keskiarvo 95 %:n CI	144 <b>1,81</b> (1,50, 2,12)	139 <b>1,74</b> (1,43, 2,05)	32 <b>1,72</b> (1,25, 2,19)	42 <b>1,85</b> (1,41, 2,28)
Absoluuttinen painon muutos lähtötilanteesta* (kg)	n LS- keskiarvo 95 %:n CI	144 <b>6,6</b> (5,5, 7,6)	139 <b>6,0</b> (4,9, 7,0)	32 <b>6,1</b> (4,6, 7,6)	42 <b>6,3</b> (4,9, 7,6)
Absoluuttinen muutos CFQ-R RD -kyselyn pistemäärässä lähtötilanteesta* (pistettä)	n LS- keskiarvo 95 %:n CI	148 <b>15,3</b> (12,3, 18,3)	147 <b>18,3</b> (15,3, 21,3)	33 <b>14,8</b> (9,7, 20,0)	42 <b>17,6</b> (12,8, 22,4)

ppFEV<sub>1</sub> = prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitulavuudesta; CFQ-R RD = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, hengitystä koskeva osio; LS = pienin neliösumma; CI = luottamusväli

\* Lähtötilanne = alkuperäisen tutkimuksen lähtötilanne

<sup>†</sup> Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ryhmään satunnaistettujen tutkittavien kohdalla kolmoishoidon kumulatiivinen tehovaihe kattaa alkuperäisten tutkimusten tiedot tutkimuksen 445-105 hoitoviikolle 192 asti (N = 255, mukaan lukien 4 potilasta, jotka eivät siirtyneet tutkimukseen 445-105). Lumehoitoon tai tetsakaftori-ivakaftorin ryhmään satunnaistettujen tutkittavien kohdalla kolmoishoidon kumulatiivinen tehovaihe kattaa tiedot 192 hoitoviikosta ainoastaan tutkimuksessa 445-105 (N = 255).

## Pediatriset potilaat

*2–<12-vuotiaat pediatriset potilaat*

*Tutkimus 445-106*

Tutkimuksen 445-106 turvallisuutta ja siedettävyyttä koskevaa ensisijaista päätetapahtumaa arvioitiin viikon 24 loppuun asti 6–<12-vuotiaille potilaille. Toissijaiset päätetapahtumat koskivat farmakokinetiikkaa ja tehoa.

Taulukossa 9 on yhteenveto toissijaisista tehoa koskevista tuloksista.

<b>Taulukko 9: Toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (N = 66) (tutkimus 445-106)</b>			
<b>Analyysi</b>	<b>Lähtö-tilanteen keskiarvo (SD)</b>	<b>Absoluuttinen muutos viikon 12 loppuun Ryhmäsisäinen muutos (95 %:n CI)</b>	<b>Absoluuttinen muutos viikon 12 loppuun Ryhmäsisäinen muutos (95 %:n CI)*</b>
ppFEV <sub>1</sub> (prosenttiyksikköä)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3, 11,9)	n = 59 10,2 (7,9, 12,6)
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä (pistettä)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9, 8,2)	n = 65 7,0 (4,7, 9,2)
länmukaisen painoindeksin z-pistemäärä	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13, 0,30) <sup>†</sup>	n = 33 0,37 (0,26, 0,48) <sup>‡</sup>
länmukaisen painon z-pistemäärä	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07, 0,18) <sup>†</sup>	n = 33 0,25 (0,16, 0,33) <sup>‡</sup>
länmukaisen pituuden z-pistemäärä	n = 66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06, 0,00) <sup>†</sup>	n = 33 -0,05 (-0,12, 0,01) <sup>‡</sup>
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä <sup>††</sup>	EO	EO	n = 66 4 (0,12) <sup>§</sup>
LCI <sub>2.5</sub>	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18, -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11, -1,30)

SD: keskipoikkeama; CI: luottamusväli; ppFEV<sub>1</sub>: prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; EO: ei oleellinen; LCI: Lung Clearance Index (keuhkojen tuuletusta mittaava indeksi).

\* Kaikkien analyysien käsittämien osallistujien kaikista seurantakäynneistä ei ollut tietoja saatavilla, varsinkin viikosta 16 alkaen. COVID-19-pandemia vaikeutti tietojen keräämistä viikolla 24. Viikon 12 tietoihin pandemia vaikutti vähemmän.

<sup>†</sup> Viikon 12 arvioinnissa.

<sup>‡</sup> Viikon 24 arvioinnissa.

<sup>††</sup> Keuhko-oireiden pahentuminen määriteltiin antibioottihoidon (laskimonsisäisen, inhaloitavan tai oraalisen) muutoksena, kun potilaalla oli vähintään neljä 12:sta etukäteen määritetystä sinopulmonaarisesta merkistä/oireesta.

<sup>§</sup> Tapahtumien lukumäärä ja arvioitu esiintyvyys vuotta kohden laskettiin käyttämällä 48 viikkoa vuotta kohden.

#### *Tutkimus 445-107*

Tutkimus 445-107 oli 192 viikon pituinen, kaksiosainen (osa A ja osa B), avoin jatkotutkimus, jossa arvioidaan pitkäaikaisen ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorihoidon turvallisuutta ja tehoa potilailla, jotka olivat mukana tutkimuksen 445-106 loppuun asti. Tehon päätetapahtumia arvioitiin toissijaisina päätetapahtumina. Tutkimuksen A-osan analyysi tehtiin 96 viikon jälkeen, ja se käsitti 64 vähintään 6-vuotiasta pediatrista potilasta. Tutkimuksen jäljellä olevien 96 hoitoviikon jälkeen todettiin pitkäkestoisia parannuksia ppFEV<sub>1</sub>-arvossa, hien kloridipitoisuudessa, CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä ja LCI<sub>2.5</sub>-arvossa, mikä oli yhdenmukaista tutkimuksessa 445-106 havaittujen tulosten kanssa.

#### *Tutkimus 445-116*

Tutkimuksessa 445-116 iältään 6–<12-vuotiaille potilaille annettu hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä johti tilastollisesti merkitsevään parannukseen ensisijaisessa päätetapahtumassa (LCI<sub>2.5</sub>) lähtötilanteesta viikon 24 loppuun. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän keskimääräinen hoitoero (pienimmän neliösumman keskiarvo) verrattuna

lumelääkkeeseen  $LCI_{2.5}$ -arvon absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -2,26 (95 %:n luottamusväli: -2,71, -1,81;  $P < 0,0001$ ).

#### Tutkimus 445-111

Tutkimuksen 445-111 turvallisuutta ja siedettävyyttä koskevaa ensisijaista päätetapahtumaa arvioitiin viikon 24 loppuun asti. Toissijaiset päätetapahtumat koskivat farmakokinetiikkaa ja tehoa, ja ne olivat hien kloridipitoisuuden absoluuttinen muutos (ks. Farmakodynaamiset vaikutukset) ja  $LCI_{2.5}$ -arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun. Taulukossa 10 on yhteenveto toissijaisista tehoa koskevista tuloksista.

<b>Taulukko 10: Toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-111)</b>	
<b>Analyysi</b>	<b>Ryhmänsisäinen muutos (95 %:n CI) ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmälle</b>
Absoluuttinen hien kloridipitoisuuden muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3, -54,6)
Absoluuttinen $LCI_{2.5}$ -arvon muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun	N = 63* -0,83 (-1,01, -0,66)
CI: luottamusväli; LCI: Lung Clearance Index (keuhkojen tuuletusta mittaava indeksi). * LCI arvioitiin vain potilailla, joiden ikä seulonnassa oli vähintään 3 vuotta.	

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän käytöstä kystisen fibroosin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä aikuisilla tutkittavilla ja kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Eleksakaftorin ja tetsakaftorin kerran vuorokaudessa annon ja ivakaftorin kaksi kertaa vuorokaudessa annon aloittamisen jälkeen eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin pitoisuudet plasmassa saavuttavat vakaan tilan noin 7 vuorokauden kuluessa (eleksakaftori), 8 vuorokauden kuluessa (tetsakaftori) ja 3–5 vuorokauden kuluessa (ivakaftori). Kun vakaa tila saavutetaan ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin annossa, eleksakaftorin kumulaatiokerroin on noin 3,6, tetsakaftorin noin 2,8 ja ivakaftorin noin 4,7. Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin tärkeimmät vakaan tilan farmakokineettiset parametrit vähintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla on esitetty taulukossa 11.

<b>Taulukko 11: Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin keskimääräiset (SD) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit enintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla</b>			
<b>Annos</b>	<b>Vaikuttava aine</b>	<b><math>C_{max}</math> (µg/ml)</b>	<b><math>AUC_{0-24h, ss}</math> tai <math>AUC_{0-12h, ss}</math> (µg·h/ml)*</b>
<b>Ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 100 mg ja eleksakaftori 200 mg kerran vrk:ssa</b>	Eleksakaftori	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tetsakaftori	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Ivakaftori	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

SD: keskipoikkeama;  $C_{max}$ : suurin havaittu pitoisuus;  $AUC_{ss}$ : pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala vakaassa tilassa.  
\*  $AUC_{0-24h}$  eleksakaftorille ja tetsakaftorille ja  $AUC_{0-12h}$  ivakaftorille

## Imeytyminen

Suun kautta ravitussa tilassa annetun eleksakaftorin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 80 %. Enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan ( $t_{max}$ ) mediaani (vaihteluväli) on eleksakaftorilla noin 6 tuntia (4–12 tuntia), tetsakaftorilla noin 3 tuntia (2–4 tuntia) ja ivakaftorilla noin 4 tuntia (3–6 tuntia). Kun eleksakaftoria annetaan rasvaa sisältävän ruoan kanssa, eleksakaftorialtistus (AUC) lisääntyy noin 1,9–2,5-kertaisesti verrattuna paastotilassa antoon. Kun ivakaftoria annetaan rasvaa sisältävän ruoan kanssa, ivakaftorialtistus lisääntyy noin 2,5–4-kertaisesti verrattuna paastotilassa antoon. Ruoalla ei ole vaikutusta tetsakaftorialtistukseen (ks. kohta 4.2).

Koska eleksakaftorialtistus oli noin 20 % vähäisempi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorirakeiden annon jälkeen verrattuna ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritablettiin, lääkemuoja ei pidetä keskenään vaihtokelpoisina.

## Jakautuminen

Eleksakaftorista >99 % ja tetsakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, kummassakin tapauksessa pääasiassa albumiiniin. Ivakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin ja lisäksi happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja ihmisen gammaglobuliiniin. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän suun kautta annon jälkeen keskimääräinen ( $\pm$ SD) näennäinen jakautumistilavuus oli eleksakaftorilla 53,7 litraa (17,7), tetsakaftorilla 82,0 litraa (22,3) ja ivakaftorilla 293 litraa (89,8). Eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori eivät jakaudu ensisijaisesti ihmisen punasoluihin.

## Biotransformaatio

Eleksakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä, pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. Terveille miestutkittaville annetun 200 mg:n  $^{14}$ C-eleksakaftorin kerta-annoksen jälkeen M23-ELX oli ainoa päämetaboliitti verenkierrossa. M23-ELX-metaboliitti on teholtaan samankaltainen kuin eleksakaftori, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena.

Tetsakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä, pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. Terveille miestutkittaville annetun 100 mg:n  $^{14}$ C-tetsakaftorikerta-annoksen jälkeen verenkierrossa havaittiin kolme päämetaboliittia, M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ. M1-TEZ-metaboliitti on teholtaan samankaltainen kuin tetsakaftori, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M2-TEZ-metaboliitin farmakologinen aktiivisuus on paljon vähäisempää kuin tetsakaftorin tai M1-TEZ-metaboliitin, ja M5-TEZ-metaboliittia ei pidetä farmakologisesti aktiivisena. Lisäksi tetsakaftorin suoran glukuronidaation kautta muodostuu vähäisempi verenkierrossa ilmenevä metaboliitti, M3-TEZ.

Myös ivakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä. *In vitro*- ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että ivakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. M1-IVA ja M6-IVA ovat ivakaftorin kaksi päämetaboliittia ihmisellä. M1-IVA vastaa teholtaan noin yhtä kuudesosaa ivakaftorista, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M6-IVA-metaboliittia ei pidetä farmakologisesti aktiivisena.

CYP3A4\*22-heterotsygoottisen genotyypin vaikutus tetsakaftorille, ivakaftorille ja eleksakaftorille altistukseen vastaa heikon CYP3A4:n estäjän samanaikaisen annon vaikutusta, mikä ei ole kliinisesti merkittävä. Tetsakaftorin, ivakaftorin tai eleksakaftorin annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikutuksen odotetaan olevan voimakkaampi CYP3A4\*22- homotsygoottisen genotyypin potilailla. Tällaisia potilaita koskevia tietoja ei kuitenkaan ole saatavilla.

## Eliminaatio

Useiden ravitussa tilassa annettujen annosten jälkeen keskimääräinen ( $\pm$ SD) näennäinen puhdistuma oli eleksakaftorilla 1,18 (0,29) l/h, tetsakaftorilla 0,79 (0,10) l/h ja ivakaftorilla 10,2 (3,13) l/h. Kiinteäannoksisten ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yhdistelmätablettien annon jälkeen keskimääräinen (SD) terminaalinen puoliintumisaika oli eleksakaftorilla noin 24,7 (4,87) tuntia, tetsakaftorilla noin 60,3 (15,7) tuntia ja ivakaftorilla noin 13,1 (2,98) tuntia. Keskimääräinen (SD)

efektiivinen puoliintumisaika kiinteäannoksisten ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yhdistelmätablettien annon jälkeen on 11,9 (3,79) tuntia.

Pelkän <sup>14</sup>C-eleksakaftorin suun kautta annon jälkeen suurin osa eleksakaftorista (87,3 %) eliminoitui ulosteeseen, pääasiassa metaboliitteina.

Pelkän <sup>14</sup>C-tetsakaftorin suun kautta annon jälkeen suurin osa annoksesta (72 %) erittyi ulosteeseen (muuttumattomana tai M2-TEZ-metaboliittina) ja noin 14 % erittyi virtsaan (pääasiassa M2-TEZ-metaboliittina), mikä johti keskimäärin 86-prosenttiseen poistumiseen enintään 26 vuorokauden kuluessa annosta.

Pelkän <sup>14</sup>C-ivakaftorin suun kautta annon jälkeen suurin osa ivakaftorista (87,8 %) erittyi ulosteeseen metabolisen muuntumisen jälkeen.

Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana lääkkeenä oli vähäistä.

### Maksan vajaatoiminta

Eleksakaftoria yksinään tai yhdistelmänä tetsakaftorin ja ivakaftorin kanssa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15) sairastavilla tutkittavilla. Useiden eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftoriannosten antaminen 10 päivän aikana keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) sairastaville tutkittaville suurensi eleksakaftorin AUC-arvoa noin 25 %:lla ja C<sub>max</sub>-arvoa 12 %:lla, M23-ELX-metaboliitin AUC-arvoa 73 %:lla ja C<sub>max</sub>-arvoa 70 %:lla tetsakaftorin AUC-arvoa 20 %:lla mutta ei tetsakaftorin C<sub>max</sub>-arvoa, M1-TEZ-metaboliitin AUC-arvoa 22 %:lla ja C<sub>max</sub>-arvoa 20 %:lla sekä ivakaftorin AUC-arvoa 1,5-kertaisesti ja C<sub>max</sub>-arvoa 10 %:lla terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna. Keskipaikean maksan vajaatoiminnan vaikutus kokonaisaltistukseen (eleksakaftorin ja sen M23-ELX-metaboliitin yhteenlaskettujen arvojen perusteella) ilmeni 36 % suurempana AUC-arvona ja 24 % suurempana C<sub>max</sub>-arvona terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

### *Tetsakaftori ja ivakaftori*

Useiden tetsakaftori- ja ivakaftoriannosten antaminen 10 päivän aikana keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville suurensi tetsakaftorin AUC-arvoa 36 %:lla ja C<sub>max</sub>-arvoa 10 %:lla ja ivakaftorin AUC-arvoa 1,5-kertaisesti mutta ei ivakaftorin C<sub>max</sub>-arvoa terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna.

### *Ivakaftori*

Pelkällä ivakaftorilla tehdyssä tutkimuksessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien ivakaftorin C<sub>max</sub>-arvo ei suurentunut mutta AUC-arvo 2,0-kertaistui terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna.

### Munuaisten vajaatoiminta

Eleksakaftoria yksinään tai yhdistelmänä tetsakaftorin ja ivakaftorin kanssa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] <30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus.

Eleksakaftoria, tetsakaftoria ja ivakaftoria koskevassa ihmisillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin erittyminen virtsaan oli minimaalista (vain 0,23 %, 13,7 % [0,79 % muuttumattomana lääkkeenä] ja 6,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella eleksakaftorialtistus oli samankaltainen lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (N = 75; eGFR 60–<90 ml/min) kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (N = 341; eGFR ≥90 ml/min).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka käsitti 817 tetsakaftoria yksinään tai yhdistelmänä ivakaftorin kanssa faasin 2 tai faasin 3 tutkimuksissa saanutta potilasta, osoitti, että lievä munuaisten vajaatoiminta (N = 172, eGFR 60–<90 ml/min) ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (N = 8, eGFR 30–<60 ml/min) eivät vaikuttaneet merkittävästi tetsakaftorin puhdistumaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Sukupuoli

Eleksakaftorin (244 miestä ja 174 naista), tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltaista miehillä ja naisilla.

### Rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta eleksakaftorialtistukseen valkoihoisilla (N = 373) ja ei-valkoihoisilla (N = 45). Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät 30 tummaihoista tai afroamerikkalaista henkilöä, 1 monirotuisen henkilön ja 14 muunrotuista henkilöä (aasialaisia tutkittavia ei sisällynyt analyysiin).

Hyvin niukat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että tetsakaftorialtistus valkoihoisilla (n = 652) ja ei-valkoihoisilla (n = 8) on samaa luokkaa. Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät 5 tummaihoista tai afroamerikkalaista henkilöä ja 3 syntyperäistä havaijilaista tai muuta tyyntenmerensaarelaista.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ivakaftorin farmakokinetiikkaan valkoihoisilla (n = 379) ja ei-valkoihoisilla (n = 29). Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät 27 afroamerikkalaista henkilöä ja 2 aasialaista henkilöä.

### lääkkäät potilaat

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää koskeviin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut riittävä määrä vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotta olisi voitu selvittää, onko vaste näillä potilailla erilainen kuin nuoremmilla aikuisilla (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvat faasin 3 tutkimuksissa havaitut eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistukset on esitetty ikäryhmän mukaan taulukossa 12. Eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistukset 2–<18-vuotiailla potilailla ovat saman vaihteluvälin sisällä kuin vähintään 18-vuotiailla potilailla havaitut altistukset.

**Taulukko 12. Keskimääräinen (SD) vakaan tilan eleksakaftori-, M23-ELX-, tetsakaftori-, M1-TEZ- ja ivakaftorialtistus ikäryhmän mukaan**

<b>Ikä- /painoryhmä</b>	<b>Annos</b>	<b>Eleksa- kaftori AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>Tetsakaftori AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>Ivakaftori AUC<sub>0-12h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>
2-<6-vuotiaat potilaat, 10 kg – <14 kg (N = 16)	ivakaftori 60 mg kerran vrk:ssa aamuisin, tetsakaftori 40 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 80 mg kerran vrk:ssa ja ivakaftori 59,5 mg kerran vrk:ssa iltaisin	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
2-<6-vuotiaat potilaat, ≥14 kg (N = 59)	ivakaftori 75 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 50 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 100 mg kerran vrk:ssa	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
6-<12-vuotiaat potilaat, <30 kg (N = 36)	ivakaftori 75 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 50 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 100 mg kerran vrk:ssa	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
6-<12-vuotiaat potilaat, ≥30 kg (N = 30)	ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 200 mg kerran vrk:ssa	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Nuoret potilaat (12-<18 vuotta) (N = 72)	ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 200 mg kerran vrk:ssa	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)

Aikuiset potilaat (≥18 vuotta) (N = 179)	ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 200 mg kerran vrk:ssa	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: keskipoikkeama; AUC <sub>ss</sub> : pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala vakaassa tilassa.						

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Eleksakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### *Hedelmällisyys ja tiineys*

Hedelmällisyyttä koskevien löydösten haittavaikutuksetonta altistustasoa kuvaava NOAEL-arvo oli urosrotilla 55 mg/kg/vrk (2 kertaa suurin ihmiselle suositeltu annos [MRHD] eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella) ja naarasrotilla 25 mg/kg/vrk (4 kertaa MRHD eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella). Rotalla, suurimman siedettävän annoksen (MTD) ylittävillä annoksilla, siementiehyiden rappeutuminen ja atrofia korreloi lisäkiivesten oligospermian/aspermian ja solujätteen kanssa. Eleksakaftoria 14 mg/kg/vrk (15 kertaa MRHD eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella) saaneiden uroskoirien kiveksissä havaittiin minimaalista tai lievää bilateraalista siementiehyiden rappeutumista/atrofiaa, joka ei hävinnyt lääkkeettömän jakson aikana, mutta ei myöskään aiheuttanut jälkiseurauksia. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Eleksakaftori ei ollut teratogeeninen rotilla 40 mg/kg/vrk:n annoksilla eikä kaniineilla 125 mg/kg/vrk:n annoksilla (rotilla noin 9 kertaa ja kaniineilla noin 4 kertaa MRHD eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella [rotta] eleksakaftorin AUC-arvon perusteella [kaniini]). Kehitystä koskevat löydökset rajoittuivat sikiöiden alentuneeseen keskipainoon ≥25 mg/kg/vrk:n annoksilla.

Eleksakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien istukan.

#### Tetsakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tetsakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien istukan.

Nuorten eläinten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa rottia altistettiin syntymän jälkeisinä päivinä 7–35, havaittiin kuolleisuutta ja henkeä uhkaavaa huonokuntoisuutta, myös pienillä annoksilla. Löydökset olivat annosriippuvaisia ja yleisesti ottaen vaikeampia silloin, kun tetsakaftorin anto aloitettiin varhain syntymän jälkeen. Kun rottia altistettiin syntymän jälkeisinä päivinä 21–49, toksisuutta ei havaittu suurimmalla annoksella, joka vastasi noin kaksinkertaista ihmisen tarkoituksellista altistusta. Tetsakaftori ja sen metaboliitti M1-TEZ ovat P-glykoproteiinin substraatteja. Pienempi P-glykoproteiinin aktiivisuus nuorten rottien aivoissa suurensi aivojen tetsakaftori- ja M1-TEZ-pitoisuuksia. Nämä löydökset eivät todennäköisesti ole olennaisia käyttöaiheen mukaisten vähintään 2-vuotiaiden pediatristen potilaiden kannalta, sillä P-glykoproteiinin ekspression taso näillä potilailla vastaa aikuisilla havaittua tasoa.

## Ivakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

### *Hedelmällisyys ja tiineys*

Hedelmällisyyttä koskevien löydösten NOAEL-arvo oli urosrotilla 100 mg/kg/vrk (5 kertaa suurin ihmiselle suositeltu annos [MRHD] ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella) ja naarasrotilla 100 mg/kg/vrk (3 kertaa MRHD ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella).

Pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa ivakaftori laski eloonjäänti- ja imetysindeksejä sekä pienensi poikasten painoa. Elinkelpoisuuden ja jälkeläisten kasvun NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 3-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille aikuisilla ihmisillä MRHD-annoksella. Ivakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien ja kaniinien istukan.

### *Tutkimukset nuorilla eläimillä*

Kaihilöydöksiä todettiin nuorilla rotilla, joille oli annettu syntymän jälkeisinä päivinä 7–35 ivakaftoria annoksina, joilla saavutettiin 0,21 kertaa ihmisen altistus MRHD-annoksella ivakaftorin ja sen metaboliittien systeemisen altistuksen perusteella. Kaihilöydöksiä ei ole todettu tiineysajan päivinä 7–17 ivakaftoria saaneiden naarasrottien sikiöillä, rotanpoikasilla, jotka altistuivat ivakaftorille maidon kautta syntymän jälkeiseen päivään 20 asti, 7 viikon ikäisillä rotilla, eikä ivakaftoria saaneilla 3,5–5 kuukauden ikäisillä koirilla. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta (ks. kohta 4.4).

## Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän mahdollista additiivista ja/tai synergististä toksisuutta, ei havaittu odottamattomia toksisia vaikutuksia tai yhteisvaikutuksia. Urosten lisääntymiskykyyn kohdistuvaa mahdollista synergististä toksisuutta ei ole arvioitu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)  
Kroskarmelloosinatrium (E468)  
Hypromelloosi (E464)  
Hypromelloosiasetaattisinaatti  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti (E470b)  
Mannitoli (E421)  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)  
Sukraloosi (E955)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Sekoittamisen jälkeen valmisteen on osoitettu olevan stabiili yhden tunnin ajan.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Biaksiaalisesti suunnattu polyeteenitereftalaatti/polyeteeni/folio/polyeteeni (BoPET/PE/folio/PE) painettu foliolaminaattiannospussi.

Pakkauskoko: 28 annospussia (4 viikoittaista kuorta, joissa on kussakin 7 annospussia).

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1468/003

EU/1/20/1468/004

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. elokuuta 2020

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Iso-Britannia

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
  - kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
<p><b>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES):</b> Jotta pitkäaikaisesta tehosta 2–5 vuoden ikäisillä kystistä fibroosia sairastavilla, F508del-mutaation suhteen heterosygoottisilla lapsilla saadaan lisää tietoa, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavanlainen, sovitun tutkimussuunnitelman mukainen tutkimus ja toimitettava sen tulokset: pitkäaikaista tehoa koskeva rekisteritutkimus, jossa verrataan taudin etenemistä kystistä fibroosia sairastavilla, F508del-CFTR:n suhteen heterosygoottisilla lapsilla, joiden ikä Kaftrio-hoidon alkaessa on 2–5 vuotta, taudin etenemiseen rinnakkaisessa, kaltaistetussa kohortissa, jossa kystistä fibroosia sairastavat lapset eivät ole koskaan saaneet Kaftrio-hoitoa, sekä pitkittäisessä historiallisessa kohortissa.</p>	<p>Täydellisen tutkimussuunnitelman toimitus: kesäkuu 2024</p> <p>Tutkimukseen oton päättymisen: joulukuu 2024</p> <p>Lopullinen raportti: 31. joulukuuta 2029</p>

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Voit aloittaa Kaftrion ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

Avaa

Sulje alla olevan kielekkeen avulla

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1468/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kaftrio 37,5/25/50 tabletit

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****LÄPIPAINOLEVY****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Voit aloittaa Kaftrion ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1468/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Vertex

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Voit aloittaa Kaftrion ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

Avaa

Sulje alla olevan kielekkeen avulla

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1468/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kaftrio 75/50/100 tabletit

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****LÄPIPAINOLEVY****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Voit aloittaa Kaftrion ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1468/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Vertex

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ANNOSPUSSIEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 75 mg ivakaftoria, 50 mg tetsakaftoria ja 100 mg eleksakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

28 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin 7 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1468/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ANNOSPUSSIEN KUORI

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 75 mg ivakaftoria, 50 mg tetsakaftoria ja 100 mg eleksakaftoria.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet, annospussi

7 annospussia

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Ma Ti Ke To Pe La Su

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1468/004

**13. ERÄNUMERO**

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ANNOSPUSSIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg rakeet  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor  
Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ANNOSPUSSIEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 60 mg ivakaftoria, 40 mg tetsakaftoria ja 80 mg eleksakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

28 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin 7 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1468/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ANNOSPUSSIEN KUORI

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 60 mg ivakaftoria, 40 mg tetsakaftoria ja 80 mg eleksakaftoria.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet, annospussi

7 annospussia

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Ma Ti Ke To Pe La Su

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1468/003

**13. ERÄNUMERO**

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ANNOSPUSSIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg rakeet  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor  
Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftori

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Kaftrio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kaftrio-valmistetta
3. Miten Kaftrio-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kaftrio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### 1. Mitä Kaftrio on ja mihin sitä käytetään

**Kaftrio sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta:** ivakaftoria, tetsakaftoria ja eleksakaftoria. Tämä lääke auttaa keuhkojen soluja toimimaan paremmin joillakin kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Kystinen fibroosi on sairaus, jossa keuhkot ja ruoansulatusjärjestelmä saattavat tukkeutua paksusta, tahmeasta limasta.

Kaftrio yhdessä ivakaftorin kanssa otettuna on tarkoitettu **vähintään 6-vuotiaille kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla on vähintään yksi *F508del*-mutaatio *CFTR* (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) -geenissä**. Kaftrio on tarkoitettu pitkäaikaiseksi hoidoksi.

Kaftrio vaikuttaa *CFTR*-nimiseen proteiiniin. Tämä proteiini on vaurioitunut joillakin kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä, jos heillä on mutaatio *CFTR*-geenissä.

**Kaftrio-valmistetta otetaan tavallisesti toisen lääkkeen, ivakaftorin kanssa.** Ivakaftori edistää *CFTR*-proteiinin toimintaa, ja tetsakaftori ja eleksakaftori puolestaan lisäävät *CFTR*-proteiinin määrää solujen pinnalla.

Kaftrio (yhdessä ivakaftorin kanssa otettuna) tekee hengittämisestäsi helpompaa parantamalla keuhkojesi toimintaa. Saatat myös huomata sairastuvasi aiempaa harvemmin tai että painosi nousee helpommin.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kaftrio-valmistetta

### Älä ota Kaftrio-valmistetta:

- **jos olet allerginen** ivakaftorille, tetsakaftorille, eleksakaftorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Kerro lääkärille** äläkä ota tabletteja, jos tämä koskee sinua.

### Varoitukset ja varotoimet

- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on maksavaivoja** tai sinulla on aiemmin ollut niitä. Lääkärin on ehkä muutettava annostasi.
- Lääkäri **tarkistaa maksasi toiminnan verikokeilla** ennen Kaftrio-hoitoa ja sen aikana, etenkin jos verikokeiden maksaentsyymiarvosi ovat aiemmin olleet koholla. Veren maksaentsyymiarvot saattavat nousta Kaftrio-valmistetta saavilla potilailla.

**Kerro heti lääkärille**, jos sinulla esiintyy maksavaivoihin liittyviä oireita. Ne on lueteltu kohdassa 4.

Kaftrio-valmistetta ottavilla potilailla on raportoitu masennusta (mukaan lukien itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä), joka on yleensä alkanut kolmen ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa. Keskustele heti lääkärin kanssa, jos sinulla (tai tätä lääkettä ottavalla henkilöllä) esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkkejä masennuksesta: surullisuus tai mielialan muutos, ahdistuneisuus, epämiellyttävät tunnetilat tai itsetuhoiset tai itsemurha-ajatukset.

- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on munuaisvaivoja** tai sinulla on aiemmin ollut niitä.
- **Keskustele lääkärin kanssa** ennen Kaftrio-hoidon aloittamista, jos olet saanut **elinsiirteen**.
- **Keskustele lääkärin kanssa**, jos olet nainen ja käytät hormonaalista ehkäisyä, esimerkiksi ehkäisytabletteja. Ihottuman esiintyminen saattaa silloin olla todennäköisempää ottaessasi Kaftrio-valmistetta.
- **Lääkäri saattaa tehdä sinulle silmätutkimuksia** ennen Kaftrio-hoitoa ja sen aikana. Silmän mykiön samentumista (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on esiintynyt joillakin tätä hoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla.

### Alle 6-vuotiaat lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 6-vuotiaille lapsille, sillä ei tiedetä, ovatko Kaftrio-tabletit turvallisia ja tehokkaita tässä ikäryhmässä.

### Muut lääkevalmisteet ja Kaftrio

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Kaftrio toimii, tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat jotakin alla mainituista lääkkeistä, sillä lääkärin on ehkä muutettava jonkin lääkkeesi annostusta.

- **Sienilääkkeet** (käytetään sieni-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli.
- **Antibiootit** (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi klaritromysiini, erytromysiini, rifampisiini, rifabutiini ja telitromysiini.
- **Epilepsialääkkeet** (käytetään epileptisten kohtausten hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi karbamatsipiini, fenobarbitaali ja fenytoiini.
- **Rohdosvalmisteet**. Näitä ovat esimerkiksi mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressantit** (käytetään elinsiirtojen jälkeen). Näitä ovat esimerkiksi siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi ja takrolimuusi.
- **Sydänglykosidit** (käytetään tiettyjen sydänsairauksien hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi digoksiini.

- **Antikoagulantit** (käytetään verihyytymien ehkäisyyn). Näitä ovat esimerkiksi varfariini.
- **Diabeteslääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi glimepiridi, glipitsidi, glyburidi, nateglinidi ja repaglinidi.
- **Veren kolesterolipitoisuutta alentavat lääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi pitavastatiini ja rosuvastatiini.
- **Verenpainetta alentavat lääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi verapamiili.

### Kaftrio ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä sisältäviä ruokia ja juomia hoidon aikana, sillä ne saattavat lisätä Kaftrio-valmisteen haittavaikutuksia lisäämällä Kaftrio-valmisteen määrää elimistössä.

### Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, **kysy lääkäriltä neuvoa** ennen tämän lääkkeen käyttöä.
  - **Raskaus:** Tätä lääkettä ei ehkä ole suositeltavaa käyttää raskauden aikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, mikä itsellesi ja lapsellesi on parhaaksi.
  - **Imetys:** Ivakaftori, tetsakaftori ja eleksakaftori kulkeutuvat rintamaitoon. Lääkäri ottaa huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt vauvallesi ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle ja auttaa sinua päättämään, lopetatko imettämisen vai hoidon.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Kaftrio voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja, pyöräile tai käytä koneita, paitsi jos sinulla ei esiinny tällaisia oireita.

### Kaftrio sisältää natriumia

**Tämä lääkevalmiste sisältää** alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Kaftrio-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrittää oikean annoksen sinulle.

Kaftrio-valmistetta otetaan yleensä yhdessä ivakaftorin kanssa.

### Suositteltu annos vähintään 6-vuotiaille potilaille

Ikä	Paino	Aamuannos	Iltannos
6–<12-vuotiaat	<30 kg	Kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia	Yksi ivakaftori 75 mg -tabletti
6–<12-vuotiaat	≥30 kg	Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti
≥12-vuotiaat	-	Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti

Ota aamu- ja iltatabletit noin 12 tuntia toisistaan.

Tabletit on tarkoitettu suun kautta otettaviksi.

**Ota sekä Kaftrio- että ivakaftoritabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.** Rasvaa sisältäviä aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistamisessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunaa. Muita rasvaa sisältäviä ruokia ovat esimerkiksi:

- juusto, täysmaito, täysmaidosta valmistetut maitotuotteet, jogurtti, suklaa
- lihat, rasvainen kala
- avokado, hummus, soijapohjaiset tuotteet (tofu)
- pähkinät, rasvaa sisältävät ravintopatukat tai ravintojuomat.

Vältä greippiä sisältäviä ruokia ja juomia, kun otat Kaftrio-valmistetta. Ks. lisätietoja kohdasta 2, *Kaftrio ruuan ja juoman kanssa.*

**Niele tabletit kokonaisina.** Älä pureskele, murskaa tai halkaise tabletteja ennen nielemistä.

Jatka kaikkien muiden lääkkeidesi käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua lopettamaan.

**Jos sinulla on** keskivaikeita tai vaikeita **maksavaivoja**, lääkäri saattaa pienentää tablettiesi annostusta tai lopetettava Kaftrio-hoito. Ks. myös kohta 2, *Varoitukset ja varotoimet.*

**Jos otat enemmän Kaftrio-valmistetta kuin sinun pitäisi**

**Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.** Jos mahdollista, ota lääke ja tämä pakkausseloste mukaasi. Sinulla saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu jäljempänä kohdassa 4.

**Jos unohtat ottaa Kaftrio-valmistetta**

Jos unohtat ottaa annoksen, laske kuinka kauan on kulunut siitä, kun annos jäi väliin.

- Jos aamu- tai ilta-annoksen väliin jäämisestä on kulunut **alle 6 tuntia**, ota unohtunut tabletti tai unohtuneet tabletit mahdollisimman pian. Jatka sen jälkeen ottamista tavallisen aikataulusi mukaisesti.
- Jos annoksen väliin jäämisestä on kulunut **yli 6 tuntia**:
  - **jos unohtat aamuannoksen** eli Kaftrio-valmisteen, ota se heti kun muistat. Älä ota ilta-annosta eli ivakaftoria. Ota seuraava aamuannos tavalliseen aikaan.
  - **jos unohtat ilta-annoksen** eli ivakaftorin, älä ota unohtunutta annosta. Odota seuraavaan päivään ja ota aamuannos eli Kaftrio-tabletit tavalliseen tapaan.

**Älä** ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneita tabletteja.

**Jos lopetat Kaftrio-valmisteen oton**

Lääkäri kertoo, kuinka kauan sinun tulee jatkaa Kaftrio-valmisteen ottamista. On tärkeää, että otat tätä lääkettä säännöllisesti. Älä tee muutoksia hoitoon, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Vakavat haittavaikutukset**

**Mahdolliset maksavaivojen merkit**

**Maksavaurio ja maksan toiminnan heikkeneminen** henkilöillä, joilla on vaikea maksasairaus.

Maksan toiminnan heikkeneminen voi olla vakavaa ja saattaa vaatia elinsiirron.

Veren maksaentsyymiarvojen nousu on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä. Seuraavat saattavat olla merkkejä maksavaivoista:

- kipu tai epämiellyttävät tuntemukset ylävatsan oikealla puolella
- kellertävä iho tai silmänvalkuaisten keltaisuus

- ruokahalun puute
- pahoinvointi tai oksentelu
- virtsan tumma väri.

**Masennus.** Sen merkkejä ovat surullisuus tai mielialan muutos, ahdistuneisuus, epämiellyttävät tunnetilat.

**Kerro heti lääkärille,** jos havaitset jonkin näistä oireista.

**Hyvin yleiset hättäväikutukset** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ihottuma (yleisempi naisilla kuin miehillä).

**Kerro heti lääkärille,** jos havaitset ihottumaa.

**Muut Kaftrio-hoidossa havaitut hättäväikutukset:**

**Hyvin yleiset** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- huimaus
- ylähengitystieinfektio (flunssa)
- suunielun kipu (kurkkukipu)
- nenän tukkoisuus
- maha- tai vatsakipu
- ripuli
- suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet (merkkejä maksan rasituksesta)
- bakteerit ysköksissä (merkki bakteeri-infektioista)
- verikokeissa näkyvä suurentunut kreatiinikinaasipitoisuus (merkki lihasten hajoamisesta).

**Yleiset** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- influenssa
- poikkeava hengitys (hengenahdistus tai hengitysvaikeudet)
- alhainen verensokeri (hypoglykemia)
- nenän vuotaminen
- nenän sivuonteloiden vaivat (nenän sivuonteloiden tukkoisuus)
- kurkkukipu tai nielun punoitus
- korvavaivat: kipu tai epämiellyttävät tuntemukset korvassa, korvien soiminen, tärykalvon tulehdus
- pyörimisen tuntemus (sisäkorvan häiriö)
- ilmavaivat
- finnit (akne)
- ihon kutina
- rintakivyt
- pahoinvointi.

**Melko harvinaiset** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- rinta- ja nännivaivat: tulehdus, kipu
- rinnan suurentuminen miehillä
- verenpaineen nousu
- hengityksen vinkuminen
- korvien tukkoisuus.

**Tuntemattomat** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- maksavaurio
- bilirubiiniarvon nousu (maksan toimintaa koskevissa verikokeissa).

**Muut hättäväikutukset nuorilla**

Hättäväikutukset nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Kaftrio-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Kaftrio sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat ivakaftori, tetsakaftori ja eleksakaftori.

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 37,5 mg ivakaftoria, 25 mg tetsakaftoria ja 50 mg eleksakaftoria.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg ivakaftoria, 50 mg tetsakaftoria ja 100 mg eleksakaftoria.

- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: hypromelloosi (E464), hypromelloosiasetaattisukinaatti, natriumlauryylisulfaatti (E487), kroskarmelloosinatrium (E468), mikrokiteinen selluloosa (E460(i)), ja magnesiumstearaatti (E470b).
  - Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), hydroksipropyyliselluloosa (E463), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

Kohdan 2 lopussa on tärkeää tietoa Kaftrio-valmisteen sisältämistä aineista.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanoranssin värisiä, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”T50” ja joiden toinen puoli on tyhjä.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oranssin värisiä, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”T100” ja joiden toinen puoli on tyhjä.

Kaftrio-valmistetta on saatavissa 56 tabletin pakkauksina (4 läpipainolevyä, joissa on kussakin 14 tablettia).

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Ρυh:  
+353 (0) 1 761 7299

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Italia**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg rakeet, annospussi**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg rakeet, annospussi**  
ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftori

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Kaftrio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Kaftrio-valmistetta
3. Miten Kaftrio-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kaftrio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Kaftrio on ja mihin sitä käytetään**

**Kaftrio sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta:** ivakaftoria, tetsakaftoria ja eleksakaftoria. Tämä lääke auttaa keuhkojen soluja toimimaan paremmin joillakin kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Kystinen fibroosi on sairaus, jossa keuhkot ja ruoansulatusjärjestelmä saattavat tukkeutua paksusta, tahmeasta limasta.

Kaftrio yhdessä ivakaftorin kanssa otettuna on tarkoitettu **2 vuoden – alle 6 vuoden ikäisille kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla on vähintään yksi *F508del*-mutaatio *CFTR* (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) -geenissä.** Kaftrio on tarkoitettu pitkäaikaiseksi hoidoksi.

Kaftrio vaikuttaa *CFTR*-nimiseen proteiiniin. Tämä proteiini on vaurioitunut joillakin kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä, jos heillä on mutaatio *CFTR*-geenissä.

**Kaftrio-valmistetta otetaan tavallisesti toisen lääkkeen, ivakaftorin kanssa.** Ivakaftori edistää *CFTR*-proteiinin toimintaa, ja tetsakaftori ja eleksakaftori puolestaan lisäävät *CFTR*-proteiinin määrää solujen pinnalla.

Kaftrio (yhdessä ivakaftorin kanssa otettuna) tekee lapsesi hengittämisestä helpompaa parantamalla keuhkojen toimintaa. Saatat myös huomata lapsesi sairastuvan aiempaa harvemmin tai että lapsesi paino nousee helpommin.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Kaftrio-valmistetta

### Älä anna Kaftrio-valmistetta lapsellesi:

- jos lapsesi on allerginen ivakaftorille, tetsakaftorille, eleksakaftorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Kerro lapsesi lääkärille** äläkä anna lapsellesi tätä lääkettä, jos tämä koskee lastasi.

### Varoitukset ja varotoimet

- **Keskustele lapsesi lääkärin kanssa, jos lapsellasi on maksavaivoja** tai on aiemmin ollut niitä. Lääkärin on ehkä muutettava lapsesi annosta.
- Lääkäri tarkistaa lapsesi maksan toiminnan verikokeilla ennen Kaftrio-hoitoa ja sen aikana, etenkin jos lapsesi verikokeiden maksaentsyymi-arvot ovat aiemmin olleet koholla. Veren maksaentsyymi-arvot saattavat nousta Kaftrio-valmistetta saavilla potilailla.

**Kerro heti lääkärille**, jos lapsellasi esiintyy maksavaivoihin liittyviä oireita. Ne on lueteltu kohdassa 4.

Kaftrio-valmistetta ottavilla potilailla on raportoitu masennusta (mukaan lukien itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä), joka on yleensä alkanut kolmen ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa.

- Keskustele heti lääkärin kanssa, jos lapsellasi esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkkejä masennuksesta: surullisuus tai mielialan muutos, ahdistuneisuus, epämiellyttävät tunnetilat tai itsetuhoiset tai itsemurha-ajatukset.
- **Keskustele lapsesi lääkärin kanssa, jos lapsellasi on munuaisvaivoja** tai on aiemmin ollut niitä.
- **Keskustele lapsesi lääkärin kanssa** ennen Kaftrio-hoidon aloittamista, jos lapsesi on saanut elinsiirteen.
- **Lääkäri saattaa tehdä lapsellesi silmätutkimuksia** ennen Kaftrio-hoitoa ja sen aikana. Silmän mykiön samentumista (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on esiintynyt joillakin tätä hoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla.

### Alle 2-vuotiaat lapset

Älä anna Kaftrio-rakeita alle 2-vuotiaille lapsille, sillä ei tiedetä, ovatko Kaftrio-rakeet turvallisia ja tehokkaita tässä ikäryhmässä.

### Muut lääkevalmisteet ja Kaftrio

**Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos lapsesi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Kaftrio toimii, tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. On erityisen tärkeää, että kerrot lapsesi lääkärille, jos lapsesi ottaa jotakin alla mainituista lääkkeistä, sillä lääkärin on ehkä muutettava jonkin lääkkeen annostusta.

- **Sienilääkkeet** (käytetään sieni-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli.
- **Antibiootit** (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi klaritromysiini, erytromysiini, rifampisiini, rifabutiini ja telitromysiini.
- **Epilepsialääkkeet** (käytetään epileptisten kohtausten hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi karbamatsipiini, fenobarbitaali ja fenytoiini.
- **Rohdosvalmisteet**. Näitä ovat esimerkiksi mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressantit** (käytetään elinsiirtojen jälkeen). Näitä ovat esimerkiksi siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi ja takrolimuusi.
- **Sydänglykosidit** (käytetään tiettyjen sydänsairauksien hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi digoksiini.

- **Antikoagulantit** (käytetään verihyytymien ehkäisyyn). Näitä ovat esimerkiksi varfariini.
- **Diabeteslääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi glimepiridi, glipitsidi, glyburidi, nateglinidi ja repaglinidi.
- **Veren kolesterolipitoisuutta alentavat lääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi pitavastatiini ja rosuvastatiini.
- **Verenpainetta alentavat lääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi verapamiili.

### **Kaftrio ruuan ja juoman kanssa**

Vältä antamasta lapsellesi greippiä sisältäviä ruokia ja juomia hoidon aikana, sillä ne saattavat lisätä Kaftrio-valmisteen haittavaikutuksia lisäämällä Kaftrio-valmisteen määrää lapsesi elimistössä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Kaftrio voi aiheuttaa huimausta. Jos lapsesi tuntee huimausta, on suositeltavaa, ettei lapsesi aja pyörällä tai tee muuta sellaista, joka vaatii hänen täyden huomionsa.

### **Kaftrio-rakeet sisältävät laktoosia ja natriumia**

Jos lapsesi lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin lapsesi ottaa tätä lääkevalmistetta.

**Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.**

## **3. Miten Kaftrio-valmistetta otetaan**

Anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lapsesi lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrittää oikean annoksen lapsellesi. Lapsesi on jatkettava kaikkien muiden lääkkeidensä käyttämistä, ellei lapsen lääkäri määrää lopettamaan niiden käyttöä.

Kaftrio-valmistetta otetaan yleensä yhdessä ivakaftorin kanssa.

### **Suosittelut annos 2 vuoden – alle 6 vuoden ikäisille potilaille**

<b>Ikä</b>	<b>Paino</b>	<b>Aamuannos</b>	<b>Ilta-annos</b>
2 – alle 6 vuotta	10 kg – alle 14 kg	Yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 59,5 mg -rakeita
	Vähintään 14 kg	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg -rakeita

Anna aamu- ja ilta-annokset lapsellesi noin 12 tuntia toisistaan.

Rakeet on tarkoitettu suun kautta otettaviksi.

### **Kaftrio-rakeiden valmisteleminen:**

- Pitele annospussia niin, että sen katkoviivallinen reuna on ylöspäin.
- Ravista annospussia varovasti, jotta Kaftrio-rakeet asettuvat.
- Avaa annospussi repimällä tai leikkaamalla katkoviivaa pitkin.
- Kaada kaikki annospussissa olevat Kaftrio-rakeet varovasti pieneen astiaan (kuten tyhjään kulhoon), jossa on 1 teelusikallinen (5 ml) pehmeää ruokaa tai nestettä.
  - Ruoan tai nesteen on oltava korkeintaan huoneenlämpöistä.

- Pehmeää ruokaa tai nestettä ovat esimerkiksi soseutetut hedelmät, maustettu jogurtti tai vanukas sekä maito tai mehu.
  - Sekoita Kaftrio-rakeet ruokaan tai nesteeseen.
- Anna Kaftrio 1 tunnin kuluessa sekoittamisesta. Varmista, että lapsesi ottaa koko lääkemäärän.

**Anna sekä Kaftrio- että ivakaftoriannokset rasvaa sisältävän ruoan kanssa.** Rasvaa sisältäviä aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistamisessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunaa. Muita rasvaa sisältäviä ruokia ovat esimerkiksi:

- juusto, täysmaito, täysmaidosta valmistetut maitotuotteet, jogurtti, suklaa
- lihat, rasvainen kala
- avokado, hummus, soijapohjaiset tuotteet (tofu)
- pähkinät, rasvaa sisältävät ravintopatukat tai ravintojuomat.

Vältä antamasta lapsellesi greippiä sisältäviä ruokia ja juomia, kun lapsesi ottaa Kaftrio-valmistetta. Ks. lisätietoja kohdasta 2, *Kaftrio ruuan ja juoman kanssa*.

**Jos lapsellasi on keskivaikeita tai vaikeita maksavaivoja**, lääkäri saattaa pienentää lapsesi lääkkeen annostusta tai päättää lopettaa Kaftrio-hoidon. Ks. myös kohta 2, *Varoitukset ja varotoimet*.

**Jos lapsesi ottaa enemmän Kaftrio-valmistetta kuin hänen pitäisi**

**Käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.** Jos mahdollista, ota lapsesi lääke ja tämä pakkausseloste mukaasi. Lapsellasi saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu jäljempänä kohdassa 4.

**Jos unohtat antaa lapsellesi Kaftrio-valmistetta**

Jos unohtat antaa lapsellesi annoksen, laske kuinka kauan on kulunut siitä, kun annos jäi väliin.

- Jos aamu- tai ilta-annoksen väliin jäämisestä on kulunut **alle 6 tuntia**, anna unohtunut annos mahdollisimman pian. Jatka sen jälkeen antamista tavallisen aikataulusi mukaisesti.
- Jos annoksen väliin jäämisestä on kulunut **yli 6 tuntia**:
  - **jos unohtat antaa lapsellesi aamuannoksen** eli Kaftrio-valmisteen, anna se heti kun muistat. Älä anna ilta-annosta eli ivakaftoria. Anna seuraava aamuannos tavalliseen aikaan.
  - **jos unohtat antaa lapsellesi ilta-annoksen** eli ivakaftorin, älä anna unohtunutta annosta. Odota seuraavaan päivään ja anna aamuannos eli Kaftrio tavalliseen tapaan.

**Älä** anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneita tabletteja.

**Jos lopetat Kaftrio-valmisteen antamisen lapsellesi**

Anna Kaftrio-valmistetta lapsellesi niin pitkään kuin lapsesi lääkäri suosittelee. Älä lopeta, ellei lapsesi lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Vakavat haittavaikutukset**

**Mahdolliset maksavaivojen merkit**

**Maksavaurio ja maksan toiminnan heikkeneminen** henkilöillä, joilla on vaikea maksasairaus.

Maksan toiminnan heikkeneminen voi olla vakavaa ja saattaa vaatia elinsiirron.

Veren maksaentsyymiarvojen nousu on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä. Seuraavat saattavat olla merkkejä maksavaivoista:

- kipu tai epämiellyttävät tuntemukset ylävatsan oikealla puolella
- kellertävä iho tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- ruokahalun puute

- pahoinvointi tai oksentelu
- virtsan tumma väri.

**Masennus.** Sen merkkejä ovat surullisuus tai mielialan muutos, ahdistuneisuus, epämiellyttävät tunnetilat.

**Kerro heti lapsesi lääkärille,** jos lapsellasi esiintyy mitä tahansa näistä oireista.

**Hyvin yleiset häirtavaikutukset** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ihottuma (yleisempi naisilla kuin miehillä).

**Kerro heti lapsesi lääkärille,** jos havaitset ihottumaa.

**Muut Kaftrio-hoidossa havaitut häirtavaikutukset:**

**Hyvin yleiset** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- huimaus
- ylähengitystieinfektio (flunssa)
- suunielun kipu (kurkkukipu)
- nenän tukkoisuus
- maha- tai vatsakipu
- ripuli
- suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet (merkkejä maksan rasituksesta)
- bakteerit ysköksissä (merkki bakteeri-infektioista)
- verikokeissa näkyvä suurentunut kreatiinikinaasipitoisuus (merkki lihasten hajoamisesta).

**Yleiset** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- influenssa
- poikkeava hengitys (hengenahdistus tai hengitysvaikeudet)
- alhainen verensokeri (hypoglykemia)
- nenän vuotaminen
- nenän sivuonteloiden vaivat (nenän sivuonteloiden tukkoisuus)
- kurkkukipu tai nielun punoitus
- korvavaivat: kipu tai epämiellyttävät tuntemukset korvassa, korvien soiminen, tärykalvon tulehdus
- pyörimisen tuntemus (sisäkorvan häiriö)
- ilmavaivat
- finnit (akne)
- ihon kutina
- rintakyhmy
- pahoinvointi.

**Melko harvinaiset** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- rinta- ja nännivaivat: tulehdus, kipu
- rinnan suurentuminen miehillä
- verenpaineen nousu
- hengityksen vinkuminen
- korvien tukkoisuus.

**Tuntemattomat** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- maksavaurio
- bilirubiiniarvon nousu (maksan toimintaa koskevissa verikokeissa).

**Muut häirtavaikutukset nuorilla**

Häirtavaikutukset nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Kaftrio-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Kaftrio sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat ivakaftori, tetsakaftori ja eleksakaftori.

#### Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg rakeet

Yksi annospussi sisältää 60 mg ivakaftoria, 40 mg tetsakaftoria ja 80 mg eleksakaftoria.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg rakeet

Yksi annospussi sisältää 75 mg ivakaftoria, 50 mg tetsakaftoria ja 100 mg eleksakaftoria.

- Muut aineet ovat: vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), kroskarmelloosinatrium (E468), hypromelloosi (E464), hypromelloosiasetaattisukrinaatti, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti (E470b), mannitoli (E421), natriumlauryylisulfaatti (E487) ja sukraloosi (E955).

Kohdan 2 lopussa on tärkeää tietoa Kaftrio-valmisteen sisältämistä aineista.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkausko (koot)**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg rakeet ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, makeutettuja, maustamattomia rakeita suljetussa annospussissa.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg rakeet ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, makeutettuja, maustamattomia rakeita suljetussa annospussissa.

Kaftrio-valmistetta on saatavissa 28 annospussin pakkauksina (4 viikottaista kuorta, joissa on kussakin 7 annospussia).

### **Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Τηλ/Τlf/Σίμι/Τηλ/Ρυη:  
+353 (0) 1 761 7299

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Italia**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

**LIITE IV**  
**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET**  
**MYYTILUVAN (MYYN TILUPIEN) EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftoria koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) päätelmät ovat seuraavat:

PRAC suosittelee marraskuun täysistunnossaan imettämistä koskevan sanamuodon päivittämistä PSUSA-menettelyissä ivakaftorin yksikomponentin ja ivakaftori/tetsakaftori-yhdistelmän osalta käytettävissä olevien tietojen perusteella. Koska Kaftrio sisältää yllä olevia aineita, sama päivitys koskee myös kolmoisyhdistelmiä.

Lääkevalmistekomitea on tarkastellut PRAC:n suosituksen ja on samaa mieltä PRAC:n yleisten päätelmien ja suosituksen perusteiden kanssa.

## **Myyntiluvan (myyntilupien) ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftoria koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftoria sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.