

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 37,5 mg af ivacaftori, 25 mg af tezacaftori og 50 mg af elexacaftori.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af ivacaftori, 50 mg af tezacaftori og 100 mg af elexacaftori.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósappelsínugul, hylkislega tafla með „T50“ þrykktu í aðra hliðina en slétt á hinn hliðinni (stærð 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Appelsínugul, hylkislega tafla með „T100“ þrykktu í aðra hliðina en slétt á hinn hliðinni (stærð 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Kaftrio töflur eru ætlaðar til samsettrar meðferðar með ivacaftori við slímseigjusjúkdómi (cystic fibrosis) hjá sjúklingum 6 ára og eldri sem hafa a.m.k. eina *F508del* stökkbreytingu á CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) geninu (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn með reynslu af meðferð slímseigjusjúkdóms skulu ávísa Kaftrio. Ef arfgerð sjúklingsins er óþekkt skal framkvæma arfgerðargreiningarpróf til þess að staðfesta að a.m.k. ein *F508del* stökkbreyting sé til staðar og skal nota til þess nákvæma og viðurkennda aðferð til arfgerðargreiningar (sjá kafla 5.1).

Mælt er með því að fylgjast með transamínösum (ALAT og ASAT) og heildarbilurubíni hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin, á 3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það. Hjá

sjúklingum með sögu um lifrarsjúkdóm eða transamínasahækkunar skal íhuga tíðara eftirlit (sjá kafla 4.4).

### Skammtar

Skammta skal fullorðnum sjúklingum og börnum 6 ára og eldri samkvæmt töflu 1.

Aldur	Þyngd	Morgunskammtur	Kvöldskammtur
6 til < 12 ára,	< 30 kg	Tvær ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg töflur	Ein ivacaftor 75 mg tafla
6 til < 12 ára,	≥ 30 kg	Tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg töflur	Ein ivacaftor 150 mg tafla
12 ára og eldri	-	Tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg töflur	Ein ivacaftor 150 mg tafla

Taka skal morgun- og kvöldskammtinn með um það bil 12 klukkustunda millibili, með fiturikum mat (sjá Lyfjagjöf).

#### Skammtur sem gleymist

Ef minna en 6 klst. hafa liðið síðan morgun- eða kvöldskammtur gleymdist á sjúklingurinn að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er og halda svo áfram með upprunalega áætlun.

Ef meira en 6 klst. hafa liðið frá því að:

- morgunskammtur gleymdist, á sjúklingurinn að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er og á ekki að taka kvöldskammtinn. Taka skal næsta morgunskammt á venjulegum tíma.
- kvöldskammtur gleymdist, á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn sem gleymdist. Taka skal næsta morgunskammt á venjulegum tíma.

Ekki skal taka morgun- og kvöldskammtana í einu.

#### Samhliða notkun CYP3A hemla

Þegar lyfin eru gefin samhliða miðlungsöflugum CYP3A hemlum (t.d. flúkónazóli, erytrómýcín, verapamíli), eða öflugum CYP3A hemlum (t.d. ketókónazóli, ítrakónazóli, posakónazóli, vorikónazóli, telitrómýcín eða klaritrómýcín), skal minnka skammtinn samkvæmt töflu 2 (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Aldur	Þyngd	Miðlungsöflugir CYP3A hemlar	Öflugir CYP3A hemlar
6 til < 12 ára	< 30 kg	Til skiptis annan hvern dag: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tvær ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg (IVA/TEZ/ELX) töflur fyrri daginn</li> <li>• Ein ivacaftor 75 mg (IVA) tafla hinn daginn</li> </ul> Enginn kvöldskammtur af IVA töflum.	Tvær IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg töflur tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili  Enginn kvöldskammtur af IVA töflum.
6 til < 12 ára	≥ 30 kg	Til skiptis annan hvern dag: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) töflur fyrri daginn</li> <li>• Ein ivacaftor 150 mg (IVA) tafla hinn daginn</li> </ul> Enginn kvöldskammtur af IVA töflum.	Tvær IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg töflur tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili.  Enginn kvöldskammtur af IVA töflum.

12 ára og eldri	-	<p>Til skiptis annan hvern dag:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) töflur fyrri daginn</li> <li>Ein ivacaftor 150 mg (IVA) tafla hinn daginn</li> </ul> <p>Enginn kvöldskammtur af IVA töflum.</p>	<p>Tvær IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg töflur tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili.</p> <p>Enginn kvöldskammtur af IVA töflum.</p>
-----------------	---	---	---

### Sérstakir hópar

#### *Aldraðir*

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá öldruðum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Meðferð sjúklinga með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) er ekki ráðlögð. Aðeins skal íhuga notkun Kaftrio hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi þegar skýr lækisfræðileg þörf liggur fyrir og búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum skal nota það með varúð og minnka skammtinn (sjá töflu 3).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C), en gert er ráð fyrir því að útsetningin verði meiri en hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Ekki skal meðhöndla sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi með Kaftrio.

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) skerta lifrarstarfsemi (sjá töflu 3) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

<b>Tafla 3: Ráðlögð notkun hjá sjúklingum 6 ára og eldri með skerta lifrarstarfsemi</b>				
<b>Aldur</b>	<b>Þyngd</b>	<b>Væg (Child-Pugh flokkur A)</b>	<b>Miðlungsmikil (Child-Pugh flokkur B)</b>	<b>Veruleg (Child-Pugh flokkur C)</b>
6 til < 12 ára	< 30 kg	Engin skammtaaðlögun	<p><b>Notkun ekki ráðlögð.</b> Aðeins skal íhuga notkun hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi þegar skýr lækisfræðileg þörf liggur fyrir, og búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan.</p> <p>Ef notað, skal nota Kaftrio með varúð og minnka skammtinn á eftirfarandi hátt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dagur 1: tvær IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg töflur að morgni</li> <li>Dagur 2: ein IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tafla að morgni</li> </ul> <p>Haldið áfram að skammta til skiptis samkvæmt degi 1 og degi 2 eftir það.</p> <p>Ekki skal taka kvöldskammtinn af IVA töflum.</p>	Á ekki að nota

6 til < 12 ára	≥ 30 kg	Engin skammta-aðlögun	<p><b>Notkun ekki ráðlögð.</b> Aðeins skal íhuga notkun hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi þegar skýr lækisfræðileg þörf liggur fyrir, og búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan.</p> <p>Ef notað, skal nota Kaftrio með varúð og minnka skammtinn á eftirfarandi hátt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dagur 1: tvær IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg töflur að morgni</li> <li>• Dagur 2: ein IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tafla að morgni</li> </ul> <p>Haldið áfram að skammta til skiptis samkvæmt degi 1 og degi 2 eftir það.</p> <p>Ekki skal taka kvöldskammtinn af IVA töflum.</p>	Á ekki að nota
12 ára og eldri	-	Engin skammta-aðlögun	<p><b>Notkun ekki ráðlögð.</b> Aðeins skal íhuga notkun hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi þegar skýr lækisfræðileg þörf liggur fyrir, og búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan.</p> <p>Ef notað, skal nota Kaftrio með varúð og minnka skammtinn á eftirfarandi hátt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dagur 1: tvær IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg töflur að morgni</li> <li>• Dagur 2: ein IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tafla að morgni</li> </ul> <p>Haldið áfram að skammta til skiptis samkvæmt degi 1 og degi 2 eftir það.</p> <p>Ekki skal taka kvöldskammtinn af IVA töflum.</p>	Á ekki að nota

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engin skammta-aðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Kaftrio í samsettri meðferð með ivacaftori hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Til inntöku. Gefa skal sjúklingum leiðbeiningar um að kyngja töflunum heilum. Töflurnar má ekki tyggja, mylja eða brjóta áður en þeim er kyngt. Vegna þess að engar klínískar upplýsingar liggja fyrir eins og er, sem styðja aðra aðferð við lyfjagjöf, er ekki mælt með því að tyggja eða mylja töfluna.

Kaftrio á að taka inn með fituríkum mat. Dæmi um máltíðir eða snarl sem inniheldur fitu er máltíðir sem eldaðar eru með smjöri eða olíum eða sem innihalda egg, osta, hnetur, nýmjólk eða kjöt (sjá kafla 5.2).

Forðast skal mat eða drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð með Kaftrio stendur (sjá kafla 4.5).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Hækkuð gildi transamínasa og lifrarskaði

Tilkynnt hefur verið um lifrabilun sem leiddi til ígræðslu hjá sjúklingi með skorpulifur og portæðarháþrýsting á meðan hann fékk IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með ivacaftori. Nota skal IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA með varúð hjá sjúklingum sem eru með langt genginn lifrarsjúkdóm (t.d. skorpulifur, portæðarháþrýsting) og aðeins ef búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Ef lyfið er notað hjá þessum sjúklingum skal hafa náði eftirlit með þeim eftir að meðferðin er hafin (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Hækkuð gildi transamínasa eru algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Í klínískum rannsóknum hafa transamínasahækkningar verið algengari hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA, samanborið við lyfleysu. Hjá sjúklingum sem taka IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hafa þessar hækkningar stundum verið tengdar við samhliða hækkun á heildarbilirubíni. Mælt er með því að fylgjast með transamínösum (ALAT og ASAT) og heildarbilirubíni hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin, á 3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með sögu um lifrarsjúkdóm eða transamínasahækkningar skal íhuga tíðara eftirlit. Ef sjúklingar eru með ALAT eða ASAT >5-föld eðlileg efri mörk, eða ALAT eða ASAT >3-föld eðlileg efri mörk ásamt bilirubíni >2-föld eðlileg efri mörk), skal gera hlé á meðferð og hafa náði eftirlit með niðurstöðum blóðrannsókna þar til óeðlileg gildi ganga til baka. Eftir að transamínasahækkningar hafa lagast skal íhuga ávinning og áhættu af því að hefja meðferð að nýju (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

#### Skert lifrarstarfsemi

Meðferð hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi er ekki ráðlögð. Aðeins skal íhuga notkun IVA/TEZ/ELX hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi þegar skýr lækisfræðileg þörf liggur fyrir og búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum skal nota lyfið með varúð og minnka skammtinn (sjá töflu 3).

Ekki skal meðhöndla sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi með IVA/TEZ/ELX (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

#### Þunglyndi

Tilkynnt hefur verið um þunglyndi (þar með talið sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IVA/TEZ/ELX, sem yfirleitt kom fram innan þriggja mánaða frá því að meðferð hófst og hjá sjúklingum með sögu um geðræn vandamál. Í sumum tilvikum var greint frá bata einkenna eftir að skammtar voru minnkaðir eða meðferð hætt. Vekja skal athygli sjúklinga (og

umönnunaraðila) á þörfinni fyrir eftirlit með geðlægd, sjálfsvígshugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun og að leita tafarlaust til læknis ef þessara einkenna verður vart.

### Skert nýrnastarfsemi

Engin reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi/nýrnasjúkdóm á lokastigi og því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Líffæraþegar

IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með slímseigjusjúkdóm og hafa gengist undir líffæraígræðslu. Því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá líffæraþegum. Sjá milliverkanir við algeng ónæmisbælandi lyf í kafla 4.5.

### Útbrot

Tíðni útbrot var hærrí hjá konum en körlum, einkum hjá konum sem nota hormónagetnaðarvörn. Ekki er hægt að útiloka þátt hormónagetnaðarvarna við myndun útbrot. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA og hormónagetnaðarvörn hjá sjúklingum sem nota hormónagetnaðarvörn og fá útbrot. Eftir að útbrotin ganga til baka skal íhuga hvort áframhaldandi meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA án hormónagetnaðarvarna sé viðeigandi. Ef útbrotin koma ekki aftur, má íhuga áframhaldandi notkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.8).

### Aldraðir

Klínískar rannsóknir á IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA tóku ekki til nægilegs fjölda sjúklinga 65 ára og eldri til að ákvarða hvort viðbrögð í þessum sjúklingum séu önnur en hjá yngri fullorðnum. Skammtaráðleggingar byggjast á lyfjahvörfum og niðurstöðum úr rannsóknum á tezacaftori/ivacaftori (TEZ/IVA) í samsettri meðferð með ivacaftori (IVA) og einlyfjameðferð með ivacaftori (IVA) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Milliverkanir við önnur lyf

#### *CYP3A-virkjar*

Samhliða notkun CYP3A-virkja dregur marktækt úr útsetningu fyrir IVA og búist er við að hún dragi úr útsetningu fyrir ELX og TEZ sem mögulega getur leitt til minni verkunar IVA/TEZ/ELX og IVA, því er samhliðagjöf öflugra CYP3A-virkja ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

#### *CYP3A-hemlar*

Útsetning fyrir ELX, TEZ og IVA eykst þegar það er gefið samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum. Aðlaga þarf skammtinn af IVA/TEZ/ELX og IVA þegar þau eru gefin samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum (sjá kafla 4.5 og töflu 2 í kafla 4.2).

### Drer

Greint hefur verið frá tilvikum um ógagnsæi augasteins, sem ekki er meðfætt og hefur ekki áhrif á sjón, hjá börnum á IVA-meðferðum. Þó að aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum tilvikum (svo sem notkun barkstera, útsetning fyrir geislun), er ekki hægt að útiloka að mögulega áhættu megi rekja til meðferðar með IVA. Mælt er með augnskoðun við upphaf meðferðar og með reglulegu millibili hjá börnum sem byrja á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA (sjá kafla 5.3).

### Hjálparefni með þekkta verkun

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Lyf sem hafa áhrif á lyfjahvörf ELX, TEZ og/eða IVA

#### *CYP3A-virkjar*

ELX, TEZ og IVA eru hvarfefni CYP3A (IVA er næmt hvarfefni CYP3A). Samhliða notkun öflugra CYP3A-virkja getur leitt til minnkaðrar útsetningar og þar með minnkaðrar verkunar IVA/TEZ/ELX. Samhliðagjöf IVA og rífampicíns, sem er öflugur CYP3A-virkir, dró marktækt úr flatarmál undir ferli (AUC) fyrir IVA um 89%. Einnig má búast við minnkaðri útsetningu fyrir ELX og TEZ þegar þau eru gefin samhliða öflugum CYP3A-virkjum og því er ekki mælt með samhliðagjöf öflugra CYP3A-virkja (sjá kafla 4.4).

Dæmi um öfluga CYP3A-virkja eru m.a.:

- rífampicín, rífabútín, fenóbarbítal, karbamazepín, fenýtóín og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

#### *CYP3A-hemlar*

Gjöf samhliða ítrakónazóli sem er öflugur CYP3A-hemill jók AUC fyrir ELX 2,8-falt og jók AUC TEZ 4,0- til 4,5-falt. Þegar það var gefið samhliða ítrakónazóli og ketókónazóli jókst AUC fyrir IVA 15,6-falt og 8,5-falt, talið upp í sömu röð. Minnka skal skammtinn af IVA/TEZ/ELX og IVA þegar þau eru gefin samhliða öflugum CYP3A-hemlum (sjá töflu 2 í kafla 4.2 og kafla 4.4).

Dæmi um öfluga CYP3A-hemla eru m.a.:

- ketókónazól, ítrakónazól, posakónazól og vorikónazól
- telitrómýcín og claritrómýcín.

Hermingar (simulations) bentu til þess að gjöf samhliða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum flúkónazóli, erytrómýcín og verapamíli geti aukið AUC fyrir ELX og TEZ um það bil 1,9- til 2,3-falt. Samhliðagjöf flúkónazóls hækkaði AUC-gildi IVA 2,9-falt. Minnka skal skammta IVA/TEZ/ELX og IVA þegar þau eru gefin samhliða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum (sjá töflu 2 í kafla 4.2 og kafla 4.4).

Dæmi um miðlungsöfluga CYP3A-hemla eru m.a.:

- flúkónazól
- erytrómýcín.

Séu lyfin tekin inn með greipaldinsafa, sem inniheldur eitt eða fleiri efni sem eru miðlungsöflugir hemlar á CYP3A, getur það aukið útsetningu fyrir ELX, TEZ og IVA. Forðast skal mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð með IVA/TEZ/ELX og IVA stendur (sjá kafla 4.2).

#### *Tilhneiging til milliverkana við flutningsprótein*

*In vitro* rannsóknir sýndu að ELX er hvarfefni fyrir útlæðisflutningspróteinin P-gp og viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) en er ekki hvarfefni fyrir OATP1B1 eða OATP1B3. Ekki er búist við að samhliða notkun hemla á P-gp eða BCRP hafi marktæk áhrif á útsetningu fyrir ELX vegna mikils eðlislægs gegndræpis þess og vegna þess hve litlar líkur eru á að það útskiljist óbreytt.

*In vitro* rannsóknir sýndu að TEZ er hvarfefni fyrir upptökuflutningspróteinið OATP1B1 og útlæðisflutningspróteinin P-gp og BCRP. TEZ er ekki hvarfefni fyrir OATP1B3. Ekki er búist við að samhliða notkun hemla á OATP1B1, P-gp eða BCRP hafi marktæk áhrif á útsetningu fyrir TEZ vegna mikils eðlislægs gegndræpis þess og vegna þess hve litlar líkur eru á að það útskiljist óbreytt. Hins vegar geta P-gp hemlar aukið útsetningu fyrir M2-TEZ (umbrotsefni TEZ). Því skal gæta varúðar þegar P-gp hemlar (t.d. cíklósporín) eru notaðir samhliða IVA/TEZ/ELX.

*In vitro* rannsóknir sýndu að IVA er ekki hvarfefni fyrir OATP1B1, OATP1B3 eða P-gp. IVA og umbrotsefni þess eru hvarfefni BCRP *in vitro*. Vegna mikils eðlislægs gegndræpis þess og vegna þess



hve litlar líkur eru á að það útskiljist óbreytt, er ekki búist við að samhliðagjöf BCRP-hemla breyti útsetningu fyrir IVA og M1-IVA, og ekki er búist við að hugsanlegar breytingar á útsetningu fyrir M6-IVA skipti máli klínískt.

#### Lyf sem ELX, TEZ og/eða IVA hafa áhrif á

##### *CYP2C9 hvarfefni*

IVA getur verið hemill á CYP2C9. Því er mælt með eftirliti með INR (International Normalised Ratio) meðan á meðferð warfaríns samhliða IVA/TEZ/ELX og IVA standur. Útsetning fyrir öðrum lyfjum gæti aukist, m.a. útsetning fyrir glimepiríði og glipizíði og því skal nota þessi lyf með varúð.

##### *Tilhneiging til milliverkana við flutningsprótein*

Gjöf IVA eða TEZ/IVA samhliða digoxíni, næmu P-gp hvarfefni, jók AUC fyrir digoxíni 1,3-falt sem er í samræmi við væga hömlun á P-gp af völdum IVA. Gjöf IVA/TEZ/ELX og IVA getur aukið altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru næm hvarfefni P-gp sem getur aukið eða lengt meðferðaráhrif þeirra sem og aukaverkanir. Þegar það er notað samhliða digoxíni eða öðrum hvarfefnum P-gp sem hafa þröngt lækningalegt hlutfall svo sem cíklósporín, everólímus, sirolímus og takrólímus skal gæta varúðar og viðhafa viðeigandi eftirlit.

ELX og M23-ELX hindra upptöku OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA jók AUC fyrir pítavastatíni, sem er hvarfefni OATP1B1, 1,2-falt. Samhliðagjöf IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA getur aukið útsetningu lyfja sem eru hvarfefni þessara flutningspróteina, svo sem statína, glýbúríðs, nateglíníðs og repaglíníðs. Þegar það er notað samhliða hvarfefnum OATP1B1 eða OATP1B3 skal gæta varúðar og viðhafa viðeigandi eftirlit. Bilirubín er hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3. Í rannsókn 445-102 sást væg aukning á meðaltali heildarbilirubíns (allt að 4,0 µmól/l breyting frá upphafsgildi). Þessi niðurstaða er í samræmi við *in vitro* hömlunina á bilirubín flutningspróteinunum OATP1B1 og OATP1B3 fyrir tilstilli ELX og M23-ELX.

ELX og IVA eru hemlar á BCRP. Gjöf IVA/TEZ/ELX samhliða IVA getur aukið útsetningu lyfja sem eru hvarfefni BCRP, svo sem rosuvastatíns. Þegar það er notað samhliða hvarfefnum BCRP skal viðhafa viðeigandi eftirlit.

#### Hormónagetnaðarvarnir

Rannsókn á notkun IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA ásamt etínýlestradíóli/levónorgestrelí sýndi engin áhrif á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjum til inntöku sem skipta máli klínískt. Ekki er búist við að IVA/TEZ/ELX og IVA hafi áhrif á verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun ELX, TEZ og IVA á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun IVA/TEZ/ELX á meðgöngu.

#### Brjóstgjöf

Takmörkuð gögn sýna að ELX, TEZ og IVA skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva meðferð með IVA/TEZ/ELX tímabundið.

## Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ELX, TEZ og IVA á frjósemi hjá mönnum. TEZ hafði engin áhrif á mæligildi fyrir frjósemi eða æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum við útsetningu sem skiptir máli klínískt. ELX og IVA höfðu áhrif á frjósemi hjá rottum (sjá kafla 5.3).

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hefur væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um sundl hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA, TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA og einnig hjá sjúklingum sem fengu IVA (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir sundli að stunda ekki akstur og nota ekki vélar fyrr en einkennin hafa horfið.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára og eldri sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA voru höfuðverkur (17,3), niðurgangur (12,9%), sýking í efri hluta öndunarvegar (11,9%) og hækkanir á amínótransferasa (10,9%).

Tilkynnt var um alvarlegu aukaverkunina útbrot, sem kom fyrir hjá sjúklingum 12 ára og eldri, hjá 1,5% sjúklinga sem fengu meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA (sjá kafla 4.4).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 4 sýnir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA, TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA og IVA einlyfjameðferð. Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðniflokkun: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4: Aukaverkanir		
MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegar*, nefkoksbólga	mjög algengar
	Nefslímhúðarbólga*, influensa*	algengar
Efnaskipti og næring	Blóðsykurslækkun*	algengar
Geðræn vandamál	Þunglyndi	tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur*, sundl*	mjög algengar
Eyru og vöndarhús	Eyrnaverkur, óþægindi í eyrum, eyrnasuð, blóðsókn í hljóðhimnu, truflun á jafnvægisstarfsemi (vestibular disorder)	algengar
	Eyrnastífla	sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki, nefstífla*	mjög algengar
	Nefrennsli*, skútastífla, roði í koki, óeðlileg öndun*	algengar
	Önghljóð*	sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur*, kviðverkir*	mjög algengar
	Ógleði, verkur í efri hluta kviðar*, vindgangur*	algengar
Lifur og gall	Transamínasahækkanir	mjög algengar
	Hækkun á alanín amínótransferasa*	mjög algengar

<b>Tafla 4: Aukaverkanir</b>		
<b>MedDRA flokkun eftir líffærum</b>	<b>Aukaverkanir</b>	<b>Tíðni</b>
	Hækkun á aspartat aminótransferasa*	mjög algengar
	Liffraskaði <sup>†</sup>	tíðni ekki þekkt
	Hækkun á heildarbilirubíni <sup>‡</sup>	tíðni ekki þekkt
<b>Húð og undirhúð</b>	Útbrot*	mjög algengar
	Þrymlabólur*, kláði*	algengar
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	Fyrirferð í brjósti	algengar
	Bólgumyndun í brjóstum, brjóstastækkun hjá körlum, kvillar í geirvörtu, verkur í geirvörtu	sjaldgæfar
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	Bakteriur í hráka	mjög algengar
	Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði*	mjög algengar
	Hækkaður blóðþrýstingur*	sjaldgæfar

\*Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA.  
<sup>†</sup> Liffraskaði (hækkun á ALAT og ASAT og heildarbilirubíni) sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu við notkun IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA. Þetta náði einnig til lifrabilunar sem leiddi til ígræðslu hjá sjúklingi með skorpulífur og portæðarháþrýsting. Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Upplýsingar um öryggi úr eftirfarandi rannsóknum voru í samræmi við upplýsingar um öryggi úr rannsókn 445-102.

- 4 vikna, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með virkum samanburði hjá 107 sjúklingum 12 ára og eldri (rannsókn 445-103).
- 192 vikna, opin rannsókn á öryggi og verkun (rannsókn 445-105) hjá 506 sjúklingum sem skiptu yfir úr rannsóknum 445-102 og 445-103.
- 8 vikna slembiröðuð, tvíblind rannsókn með virkum samanburði hjá 258 sjúklingum 12 ára og eldri (rannsókn 445-104).
- 24 vikna opin rannsókn (rannsókn 445-106) hjá 66 sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára.
- 24 vikna slembiröðuð rannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn 445-116) hjá 121 sjúklingi á aldrinum 6 til yngri en 12 ára.
- 192 vikna, opin rannsókn á öryggi og verkun, í tveimur hlutum (hluta A og hluta B) (rannsókn 445-107) hjá sjúklingum á aldrinum 6 ára og eldri sem héldu áfram úr rannsókn 445-106 og var gerð greining á hluta A (96 vikur) hjá 64 sjúklingum.
- 24 vikna opin rannsókn (rannsókn 445-111) hjá 75 sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 6 ára.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### *Transamínasahækkunir*

Í rannsókn 445-102 var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8, >5 eða >3-föld eðlileg efri mörk 1,5%, 2,5% og 7,9% hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX og 1,0%, 1,5% og 5,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni aukaverkunarinnar transamínasahækkun var 10,9% hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX og 4,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Meðan á opnu rannsóknunum stóð hættu sumir sjúklinganna á meðferð vegna transamínasahækkana. Tilkynnt hefur verið um tilfelli eftir markaðssetningu þar sem meðferð var hætt vegna hækkunar transamínasa (sjá kafla 4.4).

##### *Útbrot*

Í rannsókn 445-102 var tíðni útbrot (t.d. útbrot, kláðaútbrot) 10,9% hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX og 6,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Útbrotin voru yfirleitt væg eða miðlungsmikil. Tíðni útbrot eftir kyni sjúklinga var 5,8% hjá körlum og 16,3% hjá konum sem fengu IVA/TEZ/ELX og 4,8% hjá körlum og 8,3% hjá konum sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IVA/TEZ/ELX var tíðni útbrot 20,5% hjá konum sem notuðu hormónagetnaðarvörn og 13,6% hjá konum sem ekki notuðu hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.4).

### *Hækkaður kreatínfosfókínasi*

Í rannsókn 445-102 var tíðni hæstu gilda kreatínfosfókínasa > 5-föld eðlileg efri mörk 10,4% hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX og 5,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hækkanir á kreatínfosfókínasa voru yfirleitt skammvinnar og einkennalausar og komu oft fram í kjölfar líkamsþjálfunar. Enginn sjúklingur sem fékk IVA/TEZ/ELX hætti á meðferð vegna hækkaðs kreatínfosfókínasa.

### *Hækkaður blóðþrýstingur*

Í rannsókn 445-102 var mesta hækkan á meðalgildi slagbilsþrýstings og hlébilþrýstings frá upphafi 3,5 mmHg og 1,9 mmHg, talið upp í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX (upphafsgildi: 113 mmHg fyrir slagbilsþrýsting og 69 mmHg fyrir hlébilþrýsting) og 0,9 mmHg og 0,5 mmHg, talið upp í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (upphafsgildi: 114 mmHg fyrir slagbilsþrýsting og 70 mmHg fyrir hlébilþrýsting).

Hlutfall sjúklinga sem voru með slagbilsþrýsting > 140 mmHg og hlébilþrýsting > 90 mmHg í a.m.k. tvö skipti var 5,0% og 3,0% hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX, talið upp í sömu röð, samanborið við 3,5% og 3,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

### Börn

Upplýsingar um öryggi notkunar IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA í rannsóknnum 102, 103, 104, 106 og 111 voru metnar hjá 228 sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára. Almennt er samræmi á milli öryggisupplýsinga hjá börnum og fullorðnum sjúklingum.

Í rannsókn 445-106 hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8, >5 eða >3-föld eðlileg efri mörk 0,0%, 1,5% og 10,6%, talið upp í sömu röð. Enginn sjúklingur sem fékk IVA/TEZ/ELX var með hækkaða transamínasa >3-föld eðlileg efri mörk ásamt hækkuðu heildarbilirubíni >2-föld eðlileg efri mörk eða hætti á meðferð vegna hækkaðra transamínasa (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn 445-111 hjá sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 6 ára var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8, >5 eða >3-föld eðlileg efri mörk 1,3%, 2,7% og 8,0%, talið upp í sömu röð. Enginn sjúklingur sem fékk IVA/TEZ/ELX var með hækkaða transamínasa >3-föld eðlileg efri mörk ásamt hækkuðu heildarbilirubíni >2-föld eðlileg efri mörk eða hætti á meðferð vegna hækkaðra transamínasa (sjá kafla 4.4).

### *Útbrot*

Í rannsókn 445-111 hjá sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 6 ára fengu 15 (20,0%) einstaklingar að minnsta kosti eitt tilvik útbrot, 4 (9,8%) stúlkur og 11 (32,4%) drengir.

### *Ógagnsæi augasteins*

Einn sjúklingur fékk aukaverkunina ógagnsæi augasteins.

### Aðrir sérstakir hópar

Að undanskildum kynjamun hvað varðar útbrot, voru upplýsingar um öryggi notkunar IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA almennt svipaðar hjá öllum undirhópum sjúklinga, þ.m.t. greining eftir aldri, prósentuhlutfalli áætlaðs einnar sekúndu fráblástursrúmmáls (ppFEV<sub>1</sub>) og landfræðilegum svæðum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun IVA/TEZ/ELX. Meðferð við ofskömmun felst í almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur öndunarfæralyf, ATC-flokkur: R07AX32.

#### Verkunarháttur

ELX og TEZ eru CFTR bætar (correctors) sem bindast við mismunandi svæði á CFTR próteininu og saman auðvelda þau vinnslu og flutning F508del-CFTR til þess að auka magn CFTR próteins sem flutt er að frumuyfirborðinu, samanborið við sameindirnar einar sér. IVA eykur líkurnar á að CFTR opni göng (gating) á frumuyfirborðinu.

Samanlögð áhrif ELX, TEZ og IVA eru aukið magn og virkni F508del-CFTR á frumuyfirborðinu, sem leiðir til aukinnar virkni CFTR sem mæld er með CFTR miðluðum klóríðflutningum. Hvað varðar CFTR afbrigði á annarri genasamsætunni sem er ekki F508del er ekki ljóst hvort og að hve miklu leyti samsetning ELX, TEZ og IVA eykur magn þessara stökkbreyttu CFTR afbrigða á frumuyfirborðinu og eykur líkurnar á opnun ganganna.

#### Lyfhrif

##### *Áhrif á klóríð í svita*

Í rannsókn 445-102 (sjúklingar með *F508del* stökkbreytingu á einni samsætu og stökkbreytingu á hinn samsætunni sem spáir annaðhvort fyrir um enga framleiðslu á CFTR próteini eða CFTR próteini sem flytur ekki klóríð og sýnir enga svörun við öðrum CFTR miðlum [IVA og TEZ/IVA] *in vitro*), kom fram lækun á klóríði í svita frá upphafsgildi í viku 4 sem hélst út allt 24 vikna meðferðartímabilið. Munur á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA samanborið við lyfleysu á heildarbreytingu að meðaltali á klóríði í svita frá upphafsgildi til og með 24 viku var -41,8 mmól/l (95% CI: -44,4, -39,3;  $P < 0,0001$ ).

Í rannsókn 445-103 (sjúklingar arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar), var munur á samsettri meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA samanborið við TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA á heildarbreytingu að meðaltali á klóríði í svita frá upphafsgildi í viku 4 var -45,1 mmól/l (95% CI: -50,1; -40,1;  $P < 0,0001$ ).

Í rannsókn 445-104 (sjúklingar arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingar og stökkbreytingar í hinn genasamsætunni með skertri opnun ganga (gating defect) eða leifar af CFTR virkni) var heildarbreyting að meðaltali á klóríði í svita frá upphafsgildi að viku 8 fyrir IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hóp, -22,3 mmól/l (95% CI: -24,5, -20,2;  $P < 0,0001$ ). Munur á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA samanborið við samanburðarhópinn (IVA hópur eða TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA hóp) var -23,1 mmól/l (95% CI: -26,1, -20,1;  $P < 0,0001$ ).

Í rannsókn 445-106 (sjúklingar á aldrinum 6 til yngri en 12 ára sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni) var heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafsgildi (n=62) að viku 24 (n=60) að meðaltali -60,9 mmól/l (95% CI: -63,7, -58,2)\*. Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafsgildi að viku 12 (n=59) var -58,6 mmól/l (95% CI: -61,1, -56,1).

\*Ekki höfðu allir þátttakendur sem tóku þátt í greiningunum tiltæk gögn fyrir allar eftirfylgniheimsóknir, sérstaklega frá viku 16 og áfram. Erfiðara varð að safna gögnum frá viku 24 vegna COVID-19 heimsfaraldursins. Gögn í viku 12 urðu fyrir minni áhrifum af heimsfaraldurinum.

Í rannsókn 445-116 (sjúklingar á aldrinum 6 til yngri en 12 ára sem eru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni), leiddi meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA til lækkunar á klóríði í svita til og með viku 24, samanborið við lyfleysu. Meðaltal minnstu kvaðrata (LS mean) fyrir mun á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hóp samanborið við lyfleysu á heildarbreytingu á klóríði í svita frá upphafsgildi til og með viku 24 var -51,2 mmól/l (95% CI: -55,3; -47,1; nafngildi (nominal)  $P < 0,0001$ ).

#### Áhrif á hjarta og æðar

##### *Áhrif á QT bil*

Í skömmtum sem voru allt að 2-faldur ráðlagður hámarksskammtur af ELX og 3-faldur ráðlagður hámarksskammtur af TEZ og IVA, lengdist QT/QTc bilið hjá heilbrigðum einstaklingum ekki að því marki að það skipti máli klínískt.

##### *Hjartsláttartíðni*

Í rannsókn 445-102 kom í ljós meðallækkun á hjartsláttartíðni sem nam 3,7 til 5,8 slögum á mínútu frá upphafsgildi (76 slög á mínútu) hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX.

#### Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm í sex 3. stigs rannsóknnum. Sjúklingar skráðir í þessa rannsókn voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingar eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni (MF), skertri opnun ganga (gating defect) eða leifar af CFTR virkni á hinni genasamsætunni. Ekki hafa allar arfblendnar *F505del* stökkbreytingar verið klínískt metnar með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA.

Rannsókn 445-102 var 24 vikna slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með *F508del* stökkbreytingu á einni samsætu og MF stökkbreytingu á hinni samsætunni. Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm sem uppfylltu skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni þurftu annaðhvort að hafa stökkbreytingar af flokki I sem spáðu fyrir um enga framleiðslu á CFTR próteini (þ.m.t. markleysubreytingar (nonsense mutations), stökkbreytingar í varðveittum splæsiröðum (canonical splice mutations) og innskots/brotthvarfs lesrammahliðranir (frameshift mutations), bæði litlar ( $\leq 3$  nukleótíð) og ekki litlar ( $> 3$  nukleótíð)), eða mislestursbreytingar (missense mutations) sem leiðir til framleiðslu á CFTR próteini sem flytur ekki klóríð og sýnir enga svörun við IVA og TEZ/IVA *in vitro*. Algengustu samsætturnar með lágmarksvirkni sem metnar voru í rannsókninni voru *G542X*, *W1282X*, *R553X*, og *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* og *1898+1G→A*; *3659delC*, og *394delTT*; *CFTRdele2,3*; og *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P*, og *R560T*. Alls var 403 sjúklingum, 12 ára og eldri (meðalaldur 26,2 ár), slembiraðað til að fá skammta af lyfleysu eða IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA. Sjúklingar höfðu ppFEV<sub>1</sub> þegar skimun fór fram á bilinu 40-90%. Að meðaltali var upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> 61,4% (á bilinu: 32,3%, 97,1%).

Rannsókn 445-103 var 4-vikna, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar. Alls fengu 107 sjúklingar, 12 ára og eldri (meðalaldur 28,4 ár), meðferð með TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA á 4 vikna opnu tilkeyrslutímabili og var síðan slembiraðað til að fá annaðhvort skammta af IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA eða TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA á 4 vikna tvíblindu meðferðartímabili. Sjúklingar voru með ppFEV<sub>1</sub> á bilinu 40-90% við skimun. Að meðaltali var upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> eftir tilkeyrslutímabilið 60,9% (á bilinu: 35,0%, 89,0%).

Rannsókn 445-104 var 8 vikna, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum sem voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar á annarri genasamsætunni með skerta opnun ganga (Gating) eða leifar af CFTR virkni (RF). Alls fengu 258 sjúklingar 12 ára og eldri (meðalaldur 37,7 ár) annaðhvort meðferð með IVA (F/Gating) eða TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA (F/RF) á 4 vikna opnu tilkeyrslutímabili og fengu skammta meðan á meðferðartímabilinu stóð og sjúklingar með arfgerðina F/R117H fengu IVA meðan á tilkeyrslutímabilinu stóð. Sjúklingum var síðan slembiraðað til að fá annaðhvort skammta af

IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA eða voru áfram í meðferð með CFTR miðli (modulator) sem fengin var á tilkeyrslutímabilinu. Sjúklingar voru með ppFEV<sub>1</sub> við skimun á bilinu 40-90%. Að meðaltali var upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> eftir tilkeyrslutímabilið 67,6% (á bilinu: 29,7%, 113,5%).

Rannsókn 445-106 var 24 vikna opin rannsókn hjá sjúklingum sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni. Alls fengu 66 sjúklingar á aldrinum 6 til yngri en 12 ára (meðalaldur við upphaf rannsóknar var 9,3 ár) skammta samkvæmt líkamsþyngd. Sjúklingar sem vógu <30 kg við upphaf rannsóknar fengu tvær IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg töflur að morgni og eina IVA 75 mg töflu að kvöldi. Sjúklingar sem vógu ≥30 kg við upphaf rannsóknar fengu tvær IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg töflur að morgni og eina IVA 150 mg töflu að kvöldi. Sjúklingar höfðu ppFEV<sub>1</sub> ≥40% og vógu ≥15 kg við skimun. Upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> var að meðaltali 88,8% (á bilinu: 39,0%, 127,1%).

Rannsókn 445-116 var 24 vikna, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára (meðalaldur við upphaf rannsóknar var 9,2 ár) sem voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni. Alls var 121 sjúklingi slembiraðað til að fá annaðhvort lyfleysu eða IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA. Sjúklingar sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA og vógu <30 kg við upphaf rannsóknar fengu tvær IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg töflur að morgni og eina IVA 75 mg töflu að kvöldi. Sjúklingar sem vógu ≥30 kg við upphaf rannsóknar fengu tvær IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg töflur að morgni og eina IVA 150 mg töflu að kvöldi. Sjúklingar höfðu ppFEV<sub>1</sub> ≥70% við skimun [að meðaltali var upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> 89,3% (á bilinu: 44,6%, 121,8%)], gildi LCI<sub>2,5</sub> ≥7,5 [að meðaltali var upphafsgildi LCI<sub>2,5</sub> 10,01 (á bilinu: 6,91; 18,36)], og vógu ≥15 kg.

Sjúklingar í þessum rannsóknum héldu áfram á fyrri meðferð sinni við slímseigjusjúkdómi (t.d. berkjuvíkkandi lyfjum, sýklalyfjum til innöndunar, alfa dornasa, og ofþrýstnu saltvatni), en hættu öllum fyrri meðferðum með CFTR miðli, að rannsóknarlyfjum undanskildum. Sjúklingarnir voru með staðfesta greiningu á slímseigjusjúkdómi.

Í rannsóknum 445-102, 445-103, 445-104 og 445-106 voru sjúklingar með sýkingu í lungum af völdum lífvera sem tengjast hraðari versnun lungnaástands, þar með talið en takmarkast ekki við *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, eða *Mycobacterium abscessus*, eða sem höfðu óeðlilega niðurstöðu úr lifrarprófi þegar skimun fór fram (ALAT, ASAT, ALP eða GGT ≥3-föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín ≥2-föld eðlileg efri mörk) útilokaðir. Sjúklingar í rannsóknum 445-102 og 445-103 voru tækir (eligible) til að skipta yfir í 192 vikna opna framhaldsrannsókn (rannsókn 445-105).

Sjúklingar í rannsóknum 445-104, 445-106 og 445-116 voru tækir til að skipta yfir í aðskilda opna framhaldsrannsókn.

#### *Rannsókn 445-102*

Í rannsókn 445-102 var aðalendapunkturinn heildarbreyting að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub> frá upphafi til og með 24. viku. Meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA samanborið við lyfleysu leiddi til tölfræðilega marktækrar aukningar á ppFEV<sub>1</sub> um 14,3 prósentustig (95% CI: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ) (sjá töflu 5). Meðalaukning á ppFEV<sub>1</sub> kom fram við fyrsta matið á 15. degi og hélst út 24 vikna meðferðartímann. Aukning á ppFEV<sub>1</sub> átti sér stað óháð aldri, upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub>, kyni og landfræðilegu svæði.

Alls voru 18 sjúklingar sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA með ppFEV<sub>1</sub> < 40 prósentustig í upphafi. Öryggi og verkun hjá þessum undirhópi var í samræmi við það sem kom fram hjá heildarþýðinu. Mismunur á milli meðferða að meðaltali hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir heildarbreytingu á ppFEV<sub>1</sub> í viku 24 hjá þessum undirhópi var 18,4 prósentustig (95% CI: 11,5; 25,3).

Sjá samantekt á aðalniðurstöðum og helstu aukaniðurstöðum í töflu 5.

<b>Tafla 5: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 445-102)</b>			
<b>Greining</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>Lyfleysa N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA N = 200</b>
<b>Aðalniðurstöður</b>			
Upphafsgildi ppFEV <sub>1</sub>	Meðaltal (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Heildarbreyting á ppFEV <sub>1</sub> frá upphafi til og með 24. viku (prósentustig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
<b>Helstu aukaniðurstöður</b>			
Heildarbreyting á ppFEV <sub>1</sub> frá upphafi í 4. viku (prósentustig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Fjöldi versnana sjúkdóms í lungum frá upphafi til og með 24. viku*	Fjöldi tilvika (tíðni tilvika á ári) <sup>†</sup> Tíðnihlutfall (95% CI) <i>P</i> -gildi	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Upphafsgildi klóríðs í svita (mmól/l)	Meðaltal (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi til og með 24. viku (mmól/l)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi í 4. viku (mmól/l)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Upphafsgildi á CFQ-R öndunarferagildi (stig)	Meðaltal (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarferagildi frá upphafi í 24. viku (stig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarferagildi frá upphafi í 4. viku (stig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Upphafsgildi BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Meðaltal (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Heildarbreyting á BMI frá upphafi í 24. viku (kg/m <sup>2</sup> )	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV <sub>1</sub> : prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli (percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second); CI: öryggisbil (Confidence Interval); SD: staðalfrávik (Standard Deviation); SE: staðalskekkja (Standard Error); NA: á ekki við; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised); BMI: líkamspyngdarstuðull.			
* Versnun sjúkdóms í lungum var skilgreind sem breyting á sýklalyfjameðferð (í bláæð, með innöndun eða inntöku) sem gerð var vegna að minnsta kosti 4 af 12 fyrirfram tilgreindum teiknum/einkennum frá skútum eða lungum (sino-pulmonary).			
† Áætluð tíðni tilvika á ári var reiknuð út frá 48 vikum á ári.			

#### Rannsókn 445-103

Í rannsókn 445-103 var aðalendapunkturinn heildarbreyting að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub> frá upphafi meðferðar að 4. viku á tvíblinda meðferðartímabilinu. Meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA samanborið við TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA leiddi til tölfræðilega marktækrar aukningar á ppFEV<sub>1</sub> sem nam 10,0 prósentustigum (95% CI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (sjá



töflu 6). Aukning á ppFEV<sub>1</sub> átti sér stað óháð aldri, kyni, upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> og landfræðilegu svæði.

Sjá samantekt á aðalniðurstöðum og helstu aukaniðurstöðum fyrir heildarrannsóknarþýðið í töflu 6.

Í post hoc-greiningu hjá sjúklingum sem höfðu (N = 66) og höfðu ekki (N = 41) fengið fyrri meðferð með CFTR miðli, kom í ljós aukning á ppFEV<sub>1</sub> sem nam 7,8 prósentustigum (95% CI: 4,8; 10,8) og 13,2 prósentustigum (95% CI: 8,5; 17,9), í sömu röð.

<b>Tafla 6: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 445-103)</b>			
<b>Greining*</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA N = 55</b>
<b>Aðalniðurstöður</b>			
Upphafsgildi ppFEV <sub>1</sub>	Meðaltal (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Heildarbreyting á ppFEV <sub>1</sub> frá upphafi í 4. viku (prósentustig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) P-gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9)
<b>Helstu aukaniðurstöður</b>			
Upphafsgildi klóríðs í svita (mmól/l)	Meðaltal (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi í 4. viku (mmól/l)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) P-gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7)
Upphafsgildi á CFQ-R öndunarferagildi (stig)	Meðaltal (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarferagildi frá upphafi í 4. viku (stig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) P-gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) P < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli (percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second); CI: öryggisbil (Confidence Interval); SD: staðalfrávik (Standard Deviation); SE: staðalskekkja (Standard Error); NA: á ekki við; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised); * Upphafsgildi fyrir aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður er skilgreint sem lok 4 vikna tilkeyrslutímabilsins með TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA.			

#### Rannsókn 445-104

Í rannsókn 445-104 var aðalendapunkturinn heildarbreyting að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub> innan hóps frá upphafi að 8. viku fyrir IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hóp. Meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA leiddi til tölfræðilegrar aukningar á ppFEV<sub>1</sub> frá upphafsgildi um 3,7 prósentustig (95% CI: 2,8, 4,6; P < 0,0001) (sjá töflu 7). Heildaraukning í ppFEV<sub>1</sub> átti sér stað óháð aldri, kyni, upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub>, landsvæði og arfgerðarhópum (F/Gating eða F/RF).

Sjá töflu 7 með samantekt á aðalniðurstöðum og aukaniðurstöðum fyrir heildarrannsóknarþýðið.

Í greiningu á undirhóp sjúklinga með F/Gating arfgerð var munur á samsettri meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA (N = 50) samanborið við IVA (N = 45) fyrir heildarbreytingu að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub>, 5,8 prósentustig (95% CI: 3,5, 8,0). Í greiningu á undirhóp sjúklinga með F/RF arfgerð var munur á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA (N = 82) samanborið við TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA (N = 81) fyrir heildarbreytingu að

meðaltali á ppFEV<sub>1</sub>, 2,0 prósentustig (95% CI: 0,5, 3,4). Hjá undirhópunum með arfgerðir F/Gating og F/RF voru niðurstöður fyrir bætingu á klóríði í svita og á CFQ-R öndunarferagildum í samræmi við heildarniðurstöðurnar.

<b>Tafla 7: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 445-104)</b>			
<b>Greining*</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>Samanburð- arhópur<sup>†</sup></b> N = 126	<b>IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA</b> N = 132
<b>Aðalniðurstöður</b>			
Upphafsgildi ppFEV <sub>1</sub>	Meðaltal (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Heildarbreyting á ppFEV <sub>1</sub> frá upphafi að 8. viku (prósentustig)	Breyting innan hóps (95% CI) P gildi	0,2 (-0,7, 1,1) NA	3,7 (2,8, 4,6) P < 0,0001
<b>Helstu og aðrar aukaniðurstöður</b>			
Heildarbreyting á ppFEV <sub>1</sub> frá upphafi að 8. viku samanborið við samburðarhópinn (prósentustig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) P gildi	NA NA	3,5 (2,2, 4,7) P < 0,0001
Upphafsgildi klóríðs í svita (mmól/l)	Meðaltal (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi að 8. viku (mmól/l)	Breyting innan hóps (95% CI) P gildi	0,7 (-1,4, 2,8) NA	-22,3 (-24,5, -20,2) P < 0,0001
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi að 8. viku samanborið við samburðarhópinn (mmól/l)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) P gildi	NA NA	-23,1 (-26,1, -20,1) P < 0,0001
Upphafsgildi á CFQ-R öndunarferagildi (stig)	Meðaltal (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarferagildum frá upphafi að 8. viku (stig)	Breyting innan hóps (95% CI)	1,6 (-0,8, 4,1)	10,3 (8,0, 12,7)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarferagildum frá upphafi að 8. viku (stig) samanborið við samburðarhópinn	Mismunur á milli meðferða (95% CI)	NA	8,7 (5,3, 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> : prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli (percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second); CI: öryggisbil (Confidence Interval); SD: staðalfrávik (Standard Deviation); NA: á ekki við; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised).			
* Upphafsgildi fyrir aðal- og aukaendapunkta er skilgreint sem lok 4 vikna tilkeyrslutímabilsins með IVA eða TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA.			
<sup>†</sup> IVA hópur eða TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA hópur.			

#### Rannsókn 445-105

Rannsókn 445-105 var 192- vikna opin framlengingarrannsókn til þess að meta öryggi og verkun langtíma meðferðar með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA. Sjúklingar sem skiptu yfir úr rannsóknnum 445-102 (N=399) og 445-103 (N=107) fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA.

Í rannsókn 445-105 sýndu sjúklingar úr samburðarörmunum í frumrannsóknunum (parent studies) framfarir hvað varðar endapunkta verkunar sem voru í samræmi við það sem kom fram hjá þátttakendum sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA í frumrannsóknunum. Sjúklingar úr samburðarörmunum sem og sjúklingar sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð

með IVA í frumrannsóknunum sýndu stöðugar framfarir. Aukaendapunktur verkunar eru teknir saman í töflu 8.

<b>Tafla 8: Rannsókn 445-105 Aukaniðurstöður greiningar á verkun hjá heildargreiningarþýðinu (þátttakendur með F/MF og F/F)</b>					
Greining	Tölfræði	Rannsókn 445-105 vika 192			
		Lyfleysa í 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX í 445-102 N = 196	TEZ/IVA í 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX í 445-103 N = 55
Heildarbreyting frá upphafi* á ppFEV <sub>1</sub> (prósentustig)	n Meðaltal minnstu kvaðrata 95% CI	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Heildarbreyting frá upphafi* á klóríði í svita (mmól/l)	n Meðaltal minnstu kvaðrata 95% CI	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
Fjöldi versnana sjúkdóms í lungum á uppsafnaða þriggja lyfja (triple combination, TC) verkunartímabilinu†	Fjöldi tilvika Áætluð tíðni tilvika á ári (95% CI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Heildarbreyting frá upphafi* á BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n Meðaltal minnstu kvaðrata 95% CI	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Heildarbreyting frá upphafi* á líkamspýngd (kg)	n Meðaltal minnstu kvaðrata 95% CI	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
Heildarbreyting frá upphafi* á CFQ-R öndunarfærugildi (stig)	n Meðaltal minnstu kvaðrata 95% CI	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)
<p>ppFEV<sub>1</sub> = prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli; BMI = líkamspýngdarstuðull; CFQ-R RD = spurningalisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm – öndunarfærugildi (Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain); CI = öryggisbil</p> <p>* Upphaf = upphaf frumrannsóknar</p> <p>† Hjá þátttakendum sem var slembiraðað í IVA/TEZ/ELX hópinn inniheldur uppsafnað TC verkunartímabil gögn frá frumrannsóknunum og 192 vikna meðferðartímabili í rannsókn 445-105 (N=255, þ.m.t. 4 sjúklingum sem ekki héldu áfram í 445-105). Hjá þátttakendum sem var slembiraðað í lyfleysuhópinn eða TEZ/IVA hópinn inniheldur uppsafnað TC verkunartímabil eingöngu gögn frá 192 vikna meðferðartímabili í rannsókn 445-105 (N=255).</p>					

## Börn

### Börn á aldrinum 6 til <12 ára

#### Rannsókn 445-106

Í rannsókn 445-106 var aðalendapunkturinn öryggi og þol metinn í 24. viku hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára. Aukaendapunktur voru mat á lyfjahvörfum og verkun.

Sjá töflu 9 fyrir samantekt á aukaniðurstöðum fyrir verkun.

<b>Tafla 9: Helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (N=66) (rannsókn 445-106)</b>			
<b>Greining</b>	<b>Upphafsmæling Meðaltal (SD)</b>	<b>Heildarbreyting að 12. viku Breyting innan hóps (95% CI)</b>	<b>Heildarbreyting að 24. viku Breyting innan hóps (95% CI)*</b>
ppFEV <sub>1</sub> (prósentustig)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3, 11,9)	n=59 10,2 (7,9, 12,6)
CFQ-R öndunarferagildi (stig)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9, 8,2)	n=65 7,0 (4,7, 9,2)
z-stig fyrir BMI miðað við aldur	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13, 0,30) †	n=33 0,37 (0,26, 0,48) ‡
z-stig fyrir þyngd miðað við aldur	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07, 0,18) †	n=33 0,25 (0,16, 0,33) ‡
z-stig fyrir hæð miðað við aldur	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06, 0,00) †	n=33 -0,05 (-0,12, 0,01) ‡
Fjöldi versnana sjúkdóms í lungum <sup>††</sup>	N/A	N/A	n=66 4 (0,12) §
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: staðalfrávik; CI: öryggisbil; ppFEV<sub>1</sub>: prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm; BMI: líkamspýngdarstuðull; N/A: á ekki við; LCI: lungnaúthreinsunarstuðull (Lung Clearance Index).

\* Ekki höfðu allir þátttakendur sem voru með í greiningunum tiltæk gögn fyrir allar eftirfylgniheimsóknir, sérstaklega frá viku 16 og áfram. Erfiðara varð að safna gögnum frá viku 24 vegna COVID-19 heimsfaraldursins. Gögn í viku 12 urðu fyrir minni áhrifum af heimsfaraldrinum.

† Við mat í 12. viku.

‡ Við mat í 24. viku.

†† Versnun sjúkdóms í lungum var skilgreind sem breyting á sýklalyfjameðferð (í bláæð, með innöndun eða inntöku) sem gerð var vegna að minnsta kosti 4 af 12 fyrirfram tilgreindum teiknum/einkennum frá skútum eða lungum (sino-pulmonary).

§ Fjöldi tilvika og áætluð tíðni tilvika á ári út frá 48 vikum á ári.

#### Rannsókn 445-107

Rannsókn 445-107 er 192 vikna, opin framhaldsrannsókn í tveimur hlutum (hluta A og hluta B), gerð til að meta öryggi og verkun langtíameðferðar með IVA/TEZ/ELX hjá sjúklingum sem luku rannsókn 445-106. Endapunktur verkunar voru settir inn sem aukaendapunktur. Greining á hluta A var gerð eftir 96 vikur hjá 64 sjúklingum á aldrinum 6 ára og eldri. Með 96 vikna meðferð til viðbótar var sýnt fram á áframhaldandi bata á ppFEV<sub>1</sub>, klóríði í svita, CFQ-R öndunarferagildi og LCI<sub>2,5</sub> sem samræmist niðurstöðum úr rannsókn 445-106.

#### Rannsókn 445-116

Í rannsókn 445-116 leiddi meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára til tölfraðilega marktækrar bætingar til og með viku 24 á aðalendapunktinum (LCI<sub>2,5</sub>). Meðaltal minnstu kvaðrata fyrir mun á meðferð með IVA/TEZ/ELX í

samsettri meðferð með IVA hóp samanborið við lyfleysu fyrir heildarbreytingu á  $LC_{12,5}$  frá upphafsgildi til og með viku 24 var -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81;  $P < 0,0001$ ).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA í einum eða fleiri undirhópum barna við slímseigjusjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf ELX, TEZ og IVA eru svipuð hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftir að skömmtun ELX og TEZ einu sinni á sólarhring og IVA tvisvar á sólarhring er hafin, nær plasmabéttni ELX, TEZ og IVA jafnvægi innan u.þ.b. 7 daga fyrir ELX, innan 8 daga fyrir TEZ og innan 3 til 5 daga fyrir IVA. Við skömmtun IVA/TEZ/ELX við jafnvægi er uppsöfnunarhlutfallið um það bil 3,6 fyrir ELX, 2,8 fyrir TEZ og 4,7 fyrir IVA. Lykilbreytur í lyfjahvörfum ELX, TEZ og IVA við jafnvægi hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 12 ára og eldri, eru sýndar í töflu 10.

<b>Tafla 10: Meðaltal (staðalfrávik) lyfjahvarfabreyta ELX, TEZ og IVA við jafnvægi hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 12 ára og eldri</b>			
<b>Skammtur</b>	<b>Virkt innihaldsefni</b>	<b><math>C_{max}</math> (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b><math>AUC_{0-24\text{klst.}}</math>, ss eða <math>AUC_{0-12\text{klst.}}</math>, ss (<math>\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}</math>)*</b>
<b>IVA 150 mg á 12 klst. fresti/TEZ 100 mg og ELX 200 mg einu sinni á sólarhring</b>	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

SD: staðalfrávik (standard deviation);  $C_{max}$ : hámarksþéttni (maximum observed concentration);  $AUC_{ss}$ : flatarmál undir ferli samanborið við tímaferil við jafnvægi.  
\*  $AUC_{0-24\text{klst.}}$  fyrir ELX og TEZ og  $AUC_{0-12\text{klst.}}$  fyrir IVA

## Frásög

\*Nýting (absolute bioavailability) ELX þegar það er gefið til inntöku einstaklingum sem ekki eru fastandi er um það bil 80%. ELX frásogast með miðgildi (bil) tímans fram að hámarksþéttni ( $t_{max}$ ) sem nemur um það bil 6 klst. (4 til 12 klst.) en miðgildi (bil)  $t_{max}$  fyrir TEZ og IVA er um það bil 3 klst. (2 til 4 klst.) og 4 klst. (3 til 6 klst.), talið upp í sömu röð. Útsetning (AUC) ELX eykst um það bil 1,9 til 2,5-falt þegar það er gefið með máltíð sem inniheldur miðlungsmikla fitu samanborið við þegar það er gefið á fastandi maga. Útsetning IVA eykst um það bil 2,5- til 4-falt þegar það er gefið með fituríkum mat samanborið við þegar það er gefið á fastandi maga, á meðan matur hefur engin áhrif á útsetningu TEZ (sjá kafla 4.2).

Vegna þess að útsetning fyrir ELX var um það bil 20% lægri eftir gjöf IVA/TEZ/ELX kynnis samanborið við IVA/TEZ/ELX töflunnar sem miðað var við eru lyfjaformin ekki talin jafngild.

## Dreifing

Próteinbinding ELX í plasma er  $> 99\%$  og próteinbinding TEZ í plasma er um það bil 99%, í báðum tilvikum aðallega við albúmin. IVA er um það bil 99% bundið plasmapróteinum, aðallega albúminum einnig við alfa 1-sýruglýkóprótein og gammaglóbúlín manna. Eftir að sjúklingar með slímseigjusjúkdóm tóku inn IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA var meðalgildi dreifingarrúmmáls ( $\pm$ SD) ELX, TEZ og IVA 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) og 293 l (89,8), talið upp í sömu röð. ELX, TEZ og IVA dreifast (partition) ekki frekar inn í rauð blóðkorn hjá mönnum.

## Umbrot

ELX umbrotar mikið hjá mönnum, aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5. Eftir að heilbrigðir karlkyns einstaklingar tóku inn stakan 200 mg skammt af <sup>14</sup>C-ELX var M23-ELX eina helsta umbrotsefnið í blóðinu. M23-ELX er álíka virkt og ELX og er talið lyfjafræðilega virkt.

TEZ umbrotar mikið hjá mönnum, aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5. Eftir að heilbrigðir karlkyns einstaklingar tóku inn stakan 100 mg skammt af <sup>14</sup>C-TEZ voru M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ þrjú helstu umbrotsefni TEZ í blóði hjá mönnum. M1-TEZ er álíka virkt og TEZ og er talið lyfjafræðilega virkt. M2-TEZ er miklu minna lyfjafræðilega virkt en TEZ eða M1-TEZ og M5-TEZ er ekki talið vera lyfjafræðilega virkt. Annað minniháttar umbrotsefni í blóði, M3-TEZ myndast við beina glúkúróníðtengingu TEZ.

IVA umbrotar líka mikið hjá mönnum. *In vitro* og *in vivo* gögn sýna að IVA umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5. M1-IVA og M6-IVA eru tvö helstu umbrotsefni IVA hjá mönnum. M1-IVA hefur um það bil einn sjötta af virkni IVAs og er talið lyfjafræðilega virkt. M6-IVA er ekki talið lyfjafræðilega virkt.

Áhrif arfblendinnar arfgerðar CYP3A4\*22 á útsetningu fyrir TEZ, IVA og ELX er sambærileg við áhrif af samhliðagjöf vægs CYP3A4 hemils, sem er ekki klínískt mikilvægt. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta af TEZ, IVA eða ELX. Gert er ráð fyrir að áhrif á sjúklinga með arfhreina arfgerð CYP3A4\*22 séu meiri. Engar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um slíka sjúklinga.

## Brotthvarf

Eftir endurtekna skömmtun hjá einstaklingum sem ekki voru fastandi, var meðalgildi úthreinsunar ( $\pm$ staðalfrávik) ELX, TEZ og IVA við jafnvægi 1,18 (0,29) l/klst., 0,79 (0,10) l/klst. og 10,2 (3,13) l/klst., talið upp í sömu röð. Lokahelmingunartími ELX, TEZ og IVA eftir gjöf á töflum með fastri skammtasamsetningu (fixed-dose combination) af IVA/TEZ/ELX er að meðaltali (staðalfrávik) um það bil 24,7 (4,87) klst., 60,3 (15,7) klst. og 13,1 (2,98) klst., talið upp í sömu röð. Virkur helmingunartími TEZ eftir gjöf á töflum með fastri skammtasamsetningu af IVA/TEZ/ELX er að meðaltali (staðalfrávik) 11,9 (3,79) klst.

Eftir inntöku <sup>14</sup>C-ELX eins sér varð brotthvarf ELX að mestu leyti (87,3%) með hægðum, aðallega sem umbrotsefni.

Eftir inntöku <sup>14</sup>C-TEZ eins sér, útskildist mestur hluti skammtsins (72%) með hægðum (óbreyttur eða sem M2-TEZ) og um 14% endurheimtist í þvagi (aðallega sem M2-TEZ), sem leiddi til að meðaltali um 86% heildarúrskilnaðar allt að 26 dögum eftir inntöku.

Eftir inntöku <sup>14</sup>C-IVA eins sér varð brotthvarf IVA að mestu leyti (87,8%) með hægðum eftir umbrot þess.

Útskilnaður óbreytts lyfs í þvagi fyrir ELX, TEZ og IVA var hverfandi.

## Skert lifrarstarfsemi

ELX eitt og sér eða í samsettri meðferð með TEZ og IVA hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, stig 10-15). Eftir inntöku endurtekinnna skammta af ELX, TEZ og IVA í 10 daga varð um það bil 25% aukning á AUC og 12% hækkun á  $C_{max}$  fyrir ELX, 73% aukning á AUC og 70% hækkun á  $C_{max}$  fyrir M23-ELX, 20% aukning á AUC en svipað  $C_{max}$  fyrir TEZ, 22% minnkun á AUC og 20% lækkun á  $C_{max}$  fyrir M1-TEZ, og 1,5-föld aukning á AUC og 10% hækkun á  $C_{max}$  fyrir IVA samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta. Áhrif miðlungsmikið skertrar lifrarstarfsemi á heildarútsetningu (byggt á samanlögðum gildum ELX og umbrotsefnis þess, M23-ELX) voru 36% aukning á AUC og 24% hækkun á  $C_{max}$  samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

### *Tezacaftor og ivacaftor*

Eftir inntöku endurtekinna skammta af TEZ og IVA í 10 daga varð um það bil 36% aukning á AUC-gildi og 10% hækkun á  $C_{max}$  fyrir TEZ og 1,5-föld aukning á AUC-gildi en svipað  $C_{max}$  fyrir IVA hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta.

### *Ivacaftor*

Í rannsókn með ivacaftori einu sér kom fram svipað  $C_{max}$  fyrir IVA en um það bil 2,0-föld aukning á  $AUC_{0-\infty}$  fyrir IVA hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta.

### Skert nýrnastarfsemi

ELX eitt sér eða í samsettri meðferð með TEZ og IVA hefur hvorki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi [átætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR) minni en 30 ml/mín.] né hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Í rannsókn á lyfjahvörfum sem gerð var hjá mönnum sem fengu ELX, TEZ og IVA var brotthvarf ELX, TEZ og IVA í þvagi í lágmarki (aðeins 0,23%, 13,7% [0,79% sem óbreytt lyf] og 6,6% af heildargeislavirkninni, talið upp í sömu röð).

Á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum hópa (PK) var útsetning fyrir ELX svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (N = 75; eGFR 60 til minni en 90 ml/mín.) og hjá þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi (N = 341; eGFR 90 ml/mín. eða meiri).

Greiningar á lyfjahvörfum hópa sem gerðar voru hjá 817 sjúklingum sem fengu TEZ eitt sér eða í samsettri meðferð með IVA í 2. eða 3. stigs rannsóknum, bentu til þess að vægt skert nýrnastarfsemi (N = 172; eGFR 60 til minni en 90 ml/mín.) og miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi (N = 8; eGFR 30 til minni en 60 ml/mín.), hafði ekki marktæk áhrif á úthreinsun TEZ (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Kyn

Lyfjavarfabreytur ELX (244 karlar samanborið við 174 konur), TEZ og IVA eru svipaðar hjá körlum og konum.

### Kynþáttur

Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir ELX samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hópa hjá hvítum (N = 373) og ekki hvítum (N = 45) sjúklingum. Kynþættirnir sem ekki voru hvítir samanstóðu af 30 svörtum eða afrísk-amerískum sjúklingum, 1 af blönduðum kynþætti og 14 af öðrum kynþætti (engir Asíubúar).

Mjög takmarkaðar lyfjavarfafræðilegar upplýsingar sýna sambærilega útsetningu fyrir TEZ hjá hvítum (N = 652) og ekki hvítum (N = 8) sjúklingum. Kynþættirnir sem ekki voru hvítir samanstóðu af 5 svörtum eða afrísk-amerískum sjúklingum og 3 sjúklingum frá Havái eða öðrum Kyrrahafseyjum.

Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf IVA hjá hvítum (N = 379) og ekki hvítum (N = 29) sjúklingum samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hópa. Kynþættirnir sem ekki voru hvítir samanstóðu af 27 afrísk-amerískum sjúklingum og 2 Asíubúum.

### Aldraðir

Klínískar rannsóknir á IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA tóku ekki til nægilegs fjölda sjúklinga 65 ára og eldri til þess að ákvarða hvort svörun hjá þessum sjúklingum væri frábrugðin svörun hjá yngri fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## Börn

Útsetning fyrir ELX, TEZ og IVA sem fram kom í 3. stigs rannsóknnum og ákvörðuð var með greiningum á lyfjahlvörfum hópa er sýnd eftir aldurshópi í töflu 11. Útsetning fyrir ELX, TEZ og IVA hjá sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára er innan þess bils sem komið hefur fram hjá sjúklingum 18 ára og eldri.



<b>Tafla 11. Meðalútsetning (staðalfrávik) fyrir ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ og IVA við jafnvægi eftir aldurshópi og gefnum skammti</b>						
<b>Aldurs-/þyngdar hópur</b>	<b>Skammtur</b>	<b>ELX AUC<sub>0-24klst.,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24klst.,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>	<b>TEZ AUC<sub>0-24klst.,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24klst.,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>	<b>IVA AUC<sub>0-12klst.,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>
Sjúklingar á aldrinum 2 til < 6 ára, 10 kg til < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg einu sinni á hverjum morgni/ TEZ 40 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 80 mg einu sinni á sólarhring og IVA 59,5 mg einu sinni á hverju kvöldi	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Sjúklingar á aldrinum 2 til < 6 ára, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg á 12 klst. fresti/ TEZ 50 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 100 mg einu sinni á sólarhring	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Sjúklingar á aldrinum 6 til < 12 ára sem vega < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg á 12 klst. fresti/ TEZ 50 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 100 mg einu sinni á sólarhring	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Sjúklingar á aldrinum 6 til < 12 ára sem vega ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg á 12 klst. fresti/ TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 200 mg einu sinni á sólarhring	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)

Sjúklingar á unglingsaldri (12 til < 18 ára) (N = 72)	IVA 150 mg á 12 klst. fresti/ TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 200 mg einu sinni á sólarhring	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Fullorðnir sjúklingar ( $\geq$ 18 ára) (N = 179)	IVA 150 mg á 12 klst. fresti/ TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 200 mg einu sinni á sólarhring	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: staðalfrávik (standard deviation); AUC <sub>ss</sub> : flatarmál undir ferli samanborið við tímaferil við jafnvægi.						

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Elexacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

#### *Frjósemi og meðganga*

Mörkin um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) hvað varðar frjósemi voru 55 mg/kg/sólarhring (2-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn (MRHD) byggt á samanlögðu AUC fyrir ELX og umbrotsefni þess) hjá karlkyns rottum og 25 mg/kg/sólarhring (4-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanlögðu AUC fyrir ELX og umbrotsefni þess) hjá kvenkyns rottum. Hjá rottum var hrörnun og rýrnun sáðpípla tengd við sæðisfrumnaeklu/sáðleysi og frumuhroða í eistalyppum við skammta sem eru hærri en þolanlegur hámarksskammtur (MTD). Lítil eða væg, tvíhliða hrörnun/rýrnun sáðpípla kom í ljós í eistum hunda sem fengu 14 mg/kg/sólarhring af ELX (15-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanlögðu AUC fyrir ELX og umbrotsefni þess) sem gekk ekki til baka á batatímabilinu, en hafði þó ekki frekari afleiðingar í för með sér. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

ELX var ekki vansköpunarvaldandi hjá rottum við 40 mg/kg/sólarhring og 125 mg/kg/sólarhring hjá kaninum (u.þ.b. 9- og 4-faldur, talið upp í sömu röð, ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanlögðu AUC fyrir ELX og umbrotsefni þess [fyrir rottur] og AUC fyrir ELX [fyrir kanínur]), þar sem niðurstöður tengdar þroska takmarkast við lægri meðalþyngd fósturs við > 25 mg/kg/sólarhring.

ELX fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum.

#### Tezacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. TEZ fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum rottum sem voru útsettar frá degi 7 til dags 35 eftir got (PND 7-35) komu fram dauðsföll og dauðvona dýr, jafnvel við litla skammta. Niðurstöður voru skammtatengdar og almennt alvarlegri þegar gjöf með tezacaftor hófst fyrr eftir fæðingu. Ekki kom fram eiturverkun í rottum sem útsettar voru frá degi 21 til dags 49 eftir got (PND 21-49) fyrir stærsta skammtinum, sem var um það bil tvöfaldur á við þann sem ætlaður er mönnum. Tezacaftor og umbrotsefni þess, M1-TEZ, eru hvarfefni fyrir P-glýkóproteín. Lægri virknigildi P-glýkóproteíns í heila hjá yngri rottum leiddi til hærri gilda tezacaftors og M1-TEZ í heilanum. Þessar niðurstöður eiga líklega ekki við um viðkomandi hóp barna 2 ára og eldri þar sem tjáningargildi P-glýkóproteíns eru samsvarandi gildum sem koma fram hjá fullorðnum.

### Ivacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

### *Frjósemi og meðganga*

Mörkin um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir frjósemi voru 100 mg/kg/sólahring (5-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn (MRHD) byggt á samanlögðu AUC fyrir IVA og umbrotsefni þess) hjá karlkyns rottum og 100 mg/kg/sólahring (3-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanlögðu AUC fyrir IVA og umbrotsefni þess) hjá kvenkyns rottum.

Í rannsókninni sem gerð var fyrir og eftir got olli IVA lækun á mælikvörðum fyrir lífslíkur og mjólkurmyndun sem og minnkun á þyngd unga. Mörkin um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir lífvænleika og vöxt unga gáfu útsetningu sem var u.þ.b. 3 sinnum altæk útsetning fyrir IVA og umbrotsefnum þess þegar það var gefið fullorðnum einstaklingum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (MRHD). IVA fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum og kaninum.

### *Rannsóknir á ungum dýrum*

Drer kom fram hjá ungum rottum sem fengu skammta af IVA sem var 0,21-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn á grundvelli altæktrar útsetningar fyrir IVA og umbrotsefnum þess frá 7. degi eftir fæðingu til og með 35. degi. Þetta hefur ekki komið fram hjá fósturum kvenkyns rottna sem fengu meðferð með IVA frá 7. degi til 17. dags meðgöngu, ekki hjá 7 vikna gömlum rottuungum sem voru útsettir fyrir IVA með mjólk upp að ákveðnu marki og fram að 20. degi eftir fæðingu, né heldur hjá 3,5 til 5 mánaða gömlum hundum sem fengu meðferð með IVA. Hugsanlegt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

### Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta samsettrar meðferðar hjá rottum og hundum sem fólu í sér samhliðagjöf ELX, TEZ og IVA til þess að meta hugsanlegar samlegðar og/eða samverkandi eiturverkanir sýndu engar óvæntar eiturverkanir eða milliverkanir. Ekki hefur verið lagt mat á hugsanlegar samverkandi eiturverkanir á æxlun karldýra.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Hýprómellósi (E464)  
Hýprómellósaasetat súkkínat  
Natríumlárýlsúlfat (E487)  
Natríumkroskarmellósi (E468)  
Örkristallaður sellulósi (E460(i))  
Magnesíumsterat (E470b)

## Filmuhúð

Hýprómellósi (E464)  
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)  
Títantvíoxíð (E171)  
Talkúm (E553b)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Rautt járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

Kafríó 37,5 mg/25 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

3 ár.

Kafríó 75 mg/50 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

4 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Þynna úr PCTFE (pólýklórþríflúoretýlen) filmu sem er samlímd PVC (pólývínýlklóríð) filmu og innsiglið með þynnulokun.

Pakkningastærð með 56 töflum (4 þynnuspjöld, hvert með 14 töflum).

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. ágúst 2020

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg kyrni í skammtapoka  
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kyrni í skammtapoka

## 2. INNIHALDSLÝSING

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 60 mg af ivacaftori, 40 mg af tezacaftori og 80 mg af elexacaftori.

*Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver skammtapoki inniheldur 188,6 mg af laktósaeinhýdrati.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 75 mg af ivacaftori, 50 mg af tezacaftori og 100 mg af elexacaftori.

*Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver skammtapoki inniheldur 235,7 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Kyrni í skammtapoka

Hvítt eða beinhvítt, bragðefnalaust kyrni með sætuefni, u.þ.b. 2 mm í þvermál.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Kaftrio kyrni er ætlað til samsettrar meðferðar með ivacaftori við slímseigjusjúkdómi (cystic fibrosis) hjá börnum á aldrinum 2 til yngri en 6 ára sem hafa a.m.k. eina *F508del* stökkbreytingu á CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) geninu (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn með reynslu af meðferð slímseigjusjúkdóms skulu ávísa Kaftrio. Ef arfgerð sjúklingsins er óþekkt skal framkvæma arfgerðargreiningarpróf til þess að staðfesta að a.m.k. ein *F508del* stökkbreyting sé til staðar og skal nota til þess nákvæma og viðurkennda aðferð til arfgerðargreiningar (sjá kafla 5.1).

Mælt er með því að fylgjast með transamínösum (ALAT og ASAT) og heildarbilirubíni hjá öllum sjúklingsum áður en meðferð er hafin, á 3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það. Hjá

sjúklingum með sögu um lifrarsjúkdóm eða transamínasahækkunir skal íhuga tíðara eftirlit (sjá kafla 4.4).

### Skammtar

Skammta skal börnum á aldrinum 2 til yngri en 6 ára samkvæmt töflu 1.

Aldur	Þyngd	Morgunskammtur	Kvöldskammtur
2 til yngri en 6 ára	10 kg til < 14 kg	Einn skammtapoki af ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg kyrni	Einn skammtapoki af ivacaftor 59,5 mg kyrni
	≥ 14 kg	Einn skammtapoki af ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg kyrni	Einn skammtapoki af ivacaftor 75 mg kyrni

Taka skal morgun- og kvöldskammtinn með um það bil 12 klukkustunda millibili, með fituríkum mat (sjá Lyfjagjöf).

### Skammtur sem gleymist

Ef minna en 6 klst. hafa liðið síðan morgun- eða kvöldskammtur gleymdist á sjúklingurinn að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er og halda svo áfram með upprunalega áætlun.

Ef meira en 6 klst. hafa liðið frá því að:

- morgunskammtur gleymdist, á sjúklingurinn að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er og á ekki að taka kvöldskammtinn. Taka skal næsta morgunskammt á venjulegum tíma.

### EDA

- kvöldskammtur gleymdist, á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn sem gleymdist. Taka skal næsta morgunskammt á venjulegum tíma.

Ekki skal taka morgun- og kvöldskammtana í einu.

### Samhliða notkun CYP3A hemla

Þegar lyfin eru gefin samhliða miðlungsöflugum CYP3A hemlum (t.d. flúkónazóli, erytrómýcín, verapamíli), eða öflugum CYP3A hemlum (t.d. ketókónazóli, ítrakónazóli, posakónazóli, vorikónazóli, telitrómýcín eða klaritrómýcín), skal minnka skammtinn samkvæmt töflu 2 (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Aldur	Þyngd	Miðlungsöflugir CYP3A hemlar	Öflugir CYP3A hemlar
2 ára til yngri en 6 ára	10 kg til < 14 kg	Til skiptis annan hvern dag: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einn skammtapoki af ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg (IVA/TEZ/ELX) kyrni fyrri daginn</li> <li>• Einn skammtapoki af ivacaftor 59,5 mg (IVA) kyrni hinn daginn</li> </ul> Enginn kvöldskammtur af IVA kyrni.	Einn skammtapoki af IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg kyrni tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili  Enginn kvöldskammtur af IVA kyrni.
2 ára til yngri en 6 ára	≥ 14 kg	Til skiptis annan hvern dag: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einn skammtapoki af ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) kyrni fyrri daginn</li> </ul>	Einn skammtapoki af IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg kyrni tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Einn skammtapoki af ivacaftor 75 mg (IVA) kyrni hinn daginn</li> </ul>	Enginn kvöldskammtur af IVA kyrni.
		Enginn kvöldskammtur af IVA kyrni.	

### Sérstakir hópar

#### Skert lifrarstarfsemi

Meðferð sjúklinga á aldrinum 2 til yngri en 6 ára með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) er ekki ráðlögð.

Aðeins skal íhuga notkun Kaftrio hjá sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 6 ára með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi þegar skýr lækisfræðileg þörf liggur fyrir og búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum skal nota það með varúð og minnka skammtinn (sjá töflu 3).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C), en gert er ráð fyrir því að útsetningin verði meiri en hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Ekki skal meðhöndla sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi með Kaftrio.

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) skerta lifrarstarfsemi (sjá töflu 3) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

<b>Tafla 3: Ráðlögð notkun hjá sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 6 ára með skerta lifrarstarfsemi</b>				
<b>Aldur</b>	<b>Þyngd</b>	<b>Væg (Child-Pugh flokkur A)</b>	<b>Miðlungsmikil (Child-Pugh flokkur B)</b>	<b>Veruleg (Child-Pugh flokkur C)</b>
2 ára til yngri en 6 ára	10 kg til < 14 kg	Engin skammta-aðlögun	<p><b>Notkun ekki ráðlögð.</b> Aðeins skal íhuga notkun hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi þegar skýr lækisfræðileg þörf liggur fyrir, og búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan.</p> <p>Ef notað, skal nota Kaftrio með varúð og minnka skammtinn á eftirfarandi hátt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dagar 1-3: einn skammtapoki af IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg kyrni á hverjum degi</li> <li>Dagur 4: enginn skammtur</li> <li>Dagar 5-6: einn skammtapoki af IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg kyrni báða dagana</li> <li>Dagur 7: enginn skammtur</li> </ul> <p>Endurtakið ofangreinda skammtaáætlun í hverri viku.</p> <p>Ekki skal taka kvöldskammtinn af IVA kyrni.</p>	Á ekki að nota
2 ára til yngri en 6 ára	≥ 14 kg	Engin skammta-aðlögun	<p><b>Notkun ekki ráðlögð.</b> Aðeins skal íhuga notkun hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi þegar skýr lækisfræðileg þörf liggur fyrir, og búist er</p>	Á ekki að nota



			<p>við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan.</p> <p>Ef notað, skal nota Kaftrio með varúð og minnka skammtinn á eftirfarandi hátt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dagar 1-3: einn skammtapoki af IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg kyrni á hverjum degi</li> <li>• Dagur 4: enginn skammtur</li> <li>• Dagar 5-6: einn skammtapoki af IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg kyrni báða dagana</li> <li>• Dagur 7: enginn skammtur</li> </ul> <p>Endurtakið ofangreinda skammtaáætlun í hverri viku.</p> <p>Ekki skal taka kvöldskammtinn af IVA kyrni.</p>	
--	--	--	---	--

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engin skammtaáætlun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Kaftrio í samsettri meðferð með ivacaftori hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir

#### Lyfjagjöf

Til inntöku. Blanda skal öllu innihaldi hvers skammtapoka af kyrni saman við eina teskeið (5 ml) af mjúku mat eða vökva sem er viðeigandi fyrir viðkomandi aldur og taka skal inn alla blönduna. Matur eða vökvi á að vera við stofuhita eða lægri hita. Hver skammtapoki er eingöngu til einnar notkunar. Sýnt hefur verið fram á að lyfið er stöðugt í eina klukkustund eftir blöndun og því skal taka það inn á þeim tíma. Dæmi um mjúkan mat eða vökva eru maukaðir ávextir eða grænmeti, jógúrt, vatn, mjólk og ávaxtasafi. Borða skal fituríka máltíð eða millibita rétt áður eða rétt eftir að lyfjaskammturinn er gefinn.

Kaftrio á að taka inn með fituríkum mat. Dæmi um máltíðir eða snarl sem inniheldur fitu er máltíðir sem eldaðar eru með smjöri eða olíum eða sem innihalda egg, osta, hnetur, nýmjólk eða kjöt (sjá kafla 5.2).

Forðast skal mat eða drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð með Kaftrio stendur (sjá kafla 4.5).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Hækkuð gildi transamínasa og lifrarskaði

Tilkynnt hefur verið um lifrabilun sem leiddi til ígræðslu hjá sjúklingi með skorpulifur og portæðarháþrýsting á meðan hann fékk IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með ivacaftori. Nota skal IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA með varúð hjá sjúklingum sem eru með langt genginn lifrarsjúkdóm (t.d. skorpulifur, portæðarháþrýsting) og aðeins ef búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Ef lyfið er notað hjá þessum sjúklingum skal hafa náði eftirlit með þeim eftir að meðferðin er hafin (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Hækkuð gildi transamínasa eru algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Í klínískum rannsóknum hafa transamínasahækkningar verið algengari hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA, samanborið við lyfleysu. Hjá sjúklingum sem taka IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hafa þessar hækkningar stundum verið tengdar við samhliða hækkun á heildarbilirubíni. Mælt er með því að fylgjast með transamínösum (ALAT og ASAT) og heildarbilirubíni hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin, á 3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með sögu um lifrarsjúkdóm eða transamínasahækkningar skal íhuga tíðara eftirlit. Ef sjúklingar eru með ALAT eða ASAT >5-föld eðlileg efri mörk, eða ALAT eða ASAT >3-föld eðlileg efri mörk ásamt bilirubíni >2-föld eðlileg efri mörk), skal gera hlé á meðferð og hafa náði eftirlit með niðurstöðum blóðrannsókna þar til óeðlileg gildi ganga til baka. Eftir að transamínasahækkningar hafa lagast skal íhuga ávinning og áhættu af því að hefja meðferð að nýju (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Meðferð hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi er ekki ráðlögð. Aðeins skal íhuga notkun IVA/TEZ/ELX hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi þegar skýr lækisfræðileg þörf liggur fyrir og búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum skal nota lyfið með varúð og minnka skammtinn (sjá töflu 3).

Ekki skal meðhöndla sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi með IVA/TEZ/ELX (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

### Þunglyndi

Tilkynnt hefur verið um þunglyndi (þar með talið sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IVA/TEZ/ELX, sem yfirleitt kom fram innan þriggja mánaða frá því að meðferð hófst og hjá sjúklingum með sögu um geðræn vandamál. Í sumum tilvikum var greint frá bata einkenna eftir að skammtar voru minnkaðir eða meðferð hætt. Vekja skal athygli sjúklinga (og umönnunaraðila) á þörfinni fyrir eftirlit með geðlæggð, sjálfsvígshugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun og að leita tafarlaust til læknis ef þessara einkenna verður vart.

### Skert nýrnastarfsemi

Engin reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi/nýrnasjúkdóm á lokastigi og því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Líffæraþegar

IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með slímseigjusjúkdóm og hafa gengist undir líffæraígræðslu. Því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá líffæraþegum. Sjá milliverkanir við algeng ónæmisbælandi lyf í kafla 4.5.

### Útbrot

Tíðni útbrot var hærri hjá konum en körlum, einkum hjá konum sem nota hormónagetnaðarvörn. Ekki er hægt að útiloka þátt hormónagetnaðarvarna við myndun útbrot. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA og hormónagetnaðarvörn hjá sjúklingum sem nota hormónagetnaðarvörn og fá útbrot. Eftir að útbrotin ganga til baka skal íhuga hvort

áframhaldandi meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA án hormónagetnaðarvarna sé viðeigandi. Ef útbrotin koma ekki aftur, má íhuga áframhaldandi notkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.8).

### Aldraðir

Klínískar rannsóknir á IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA tóku ekki til nægilegs fjölda sjúklinga 65 ára og eldri til að ákvarða hvort viðbrögð í þessum sjúklingum séu önnur en hjá yngri fullorðnum. Skammtaráðleggingar byggjast á lyfjahvörfum og niðurstöðum úr rannsóknum á tezacaftori/ivacaftori (TEZ/IVA) í samsettri meðferð með ivacaftori (IVA) og einlyfjameðferð með ivacaftori (IVA) (sjá kafla 5.2).

### Milliverkanir við önnur lyf

#### *CYP3A-virkjar*

Samhliða notkun CYP3A-virkja dregur marktækt úr útsetningu fyrir IVA og búist er við að hún dragi úr útsetningu fyrir ELX og TEZ sem mögulega getur leitt til minni verkunar IVA/TEZ/ELX og IVA, því er samhliðagjöf öflugra CYP3A-virkja ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

#### *CYP3A-hemlar*

Útsetning fyrir ELX, TEZ og IVA eykst þegar það er gefið samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum. Aðlaga þarf skammtinn af IVA/TEZ/ELX og IVA þegar þau eru gefin samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum (sjá kafla 4.5 og töflu 2 í kafla 4.2).

### Drer

Greint hefur verið frá tilvikum um ógagnsæi augasteins, sem ekki er meðfætt og hefur ekki áhrif á sjón, hjá börnum á IVA-meðferðum. Þó að aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum tilvikum (svo sem notkun barkstera, útsetning fyrir geislun), er ekki hægt að útiloka að mögulega áhættu megi rekja til meðferðar með IVA. Mælt er með augnskoðun við upphaf meðferðar og með reglulegu millibili hjá börnum sem byrja á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA (sjá kafla 5.3).

### Hjálparefni með þekkta verkun

#### *Laktósi*

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Lyf sem hafa áhrif á lyfjahvörf ELX, TEZ og/eða IVA

#### *CYP3A-virkjar*

ELX, TEZ og IVA eru hvarfefni CYP3A (IVA er næmt hvarfefni CYP3A). Samhliða notkun öflugra CYP3A-virkja getur leitt til minnkaðrar útsetningar og þar með minnkaðrar verkunar IVA/TEZ/ELX. Samhliðagjöf IVA og rífampicíns, sem er öflugur CYP3A-virkir, dró marktækt úr flatarmál undir ferli (AUC) fyrir IVA um 89%. Einnig má búast við minnkaðri útsetningu fyrir ELX og TEZ þegar þau eru gefin samhliða öflugum CYP3A-virkjum og því er ekki mælt með samhliðagjöf öflugra CYP3A-virkja (sjá kafla 4.4).

Dæmi um öfluga CYP3A-virkja eru m.a.:

- rífampicín, rifabútín, fenóbarbítal, karbamazepín, fenýtóín og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

#### *CYP3A-hemlar*

Gjöf samhliða ítrakónazóli sem er öflugur CYP3A-hemill jók AUC fyrir ELX 2,8-falt og jók AUC TEZ 4,0- til 4,5-falt. Þegar það var gefið samhliða ítrakónazóli og ketókónazóli jókst AUC fyrir IVA 15,6-falt og 8,5-falt, talið upp í sömu röð. Minnka skal skammtinn af IVA/TEZ/ELX og IVA þegar þau eru gefin samhliða öflugum CYP3A-hemlum (sjá töflu 2 í kafla 4.2 og kafla 4.4).

Dæmi um öfluga CYP3A-hemla eru m.a.:

- ketókónazól, ítrakónazól, posakónazól og vorikónazól
- telitrómýcín og claritrómýcín.

Hermingar (simulations) bentu til þess að gjöf samhliða miðlungsöflugu CYP3A-hemlunum flúkónazóli, erytrómýcín og verapamíli geti aukið AUC fyrir ELX og TEZ um það bil 1,9- til 2,3-falt. Samhliðagjöf flúkónazóls hækkaði AUC-gildi IVA 2,9-falt. Minnka skal skammta IVA/TEZ/ELX og IVA þegar þau eru gefin samhliða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum (sjá töflu 2 í kafla 4.2 og kafla 4.4).

Dæmi um miðlungsöfluga CYP3A-hemla eru m.a.:

- flúkónazól
- erytrómýcín.

Séu lyfin tekin inn með greipaldinsafa, sem inniheldur eitt eða fleiri efni sem eru miðlungsöflugir hemlar á CYP3A, getur það aukið útsetningu fyrir ELX, TEZ og IVA. Forðast skal mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð með IVA/TEZ/ELX og IVA stendur (sjá kafla 4.2).

#### *Tilhneiging til milliverkana við flutningsprótein*

*In vitro* rannsóknir sýndu að ELX er hvarfefni fyrir útflæðisflutningspróteinin P-gp og viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) en er ekki hvarfefni fyrir OATP1B1 eða OATP1B3. Ekki er búist við að samhliða notkun hemla á P-gp eða BCRP hafi marktæk áhrif á útsetningu fyrir ELX vegna mikils eðlislægs gegndræpis þess og vegna þess hve litlar líkur eru á að það útskiljist óbreytt.

*In vitro* rannsóknir sýndu að TEZ er hvarfefni fyrir upptökuflutningspróteinið OATP1B1 og útflæðisflutningspróteinin P-gp og BCRP. TEZ er ekki hvarfefni fyrir OATP1B3. Ekki er búist við að samhliða notkun hemla á OATP1B1, P-gp eða BCRP hafi marktæk áhrif á útsetningu fyrir TEZ vegna mikils eðlislægs gegndræpis þess og vegna þess hve litlar líkur eru á að það útskiljist óbreytt. Hins vegar geta P-gp hemlar aukið útsetningu fyrir M2-TEZ (umbrotsefni TEZ). Því skal gæta varúðar þegar P-gp hemlar (t.d. cíklósporín) eru notaðir samhliða IVA/TEZ/ELX.

*In vitro* rannsóknir sýndu að IVA er ekki hvarfefni fyrir OATP1B1, OATP1B3 eða P-gp. IVA og umbrotsefni þess eru hvarfefni BCRP *in vitro*. Vegna mikils eðlislægs gegndræpis þess og vegna þess hve litlar líkur eru á að það útskiljist óbreytt, er ekki búist við að samhliðagjöf BCRP-hemla breyti útsetningu fyrir IVA og M1-IVA, og ekki er búist við að hugsanlegar breytingar á útsetningu fyrir M6-IVA skipti máli klínískt.

#### Lyf sem ELX, TEZ og/eða IVA hafa áhrif á

#### *CYP2C9 hvarfefni*

IVA getur verið hemill á CYP2C9. Því er mælt með eftirliti með INR (International Normalised Ratio) meðan á meðferð warfaríns samhliða IVA/TEZ/ELX og IVA stendur. Útsetning fyrir öðrum lyfjum gæti aukist, m.a. útsetning fyrir glimepiríði og glipizíði og því skal nota þessi lyf með varúð.

### *Tilhneiging til milliverkana við flutningsprótein*

Gjöf IVA eða TEZ/IVA samhliða digoxíni, næmu P-gp hvarfefni, jók AUC fyrir digoxíni 1,3-falt sem er í samræmi við væga hömlun á P-gp af völdum IVA. Gjöf IVA/TEZ/ELX og IVA getur aukið altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru næm hvarfefni P-gp sem getur aukið eða lengt meðferðaráhrif þeirra sem og aukaverkanir. Þegar það er notað samhliða digoxíni eða öðrum hvarfefnum P-gp sem hafa þröngt lækningalegt hlutfall svo sem cíklósporín, everolímus, sirolímus og takrólímus skal gæta varúðar og viðhafa viðeigandi eftirlit.

ELX og M23-ELX hindra upptöku OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA jók AUC fyrir pitavastatíni, sem er hvarfefni OATP1B1, 1,2-falt. Samhliðagjöf IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA getur aukið útsetningu lyfja sem eru hvarfefni þessara flutningspróteina, svo sem statína, glýbúríðs, nateglíniðs og repaglíníðs. Þegar það er notað samhliða hvarfefnum OATP1B1 eða OATP1B3 skal gæta varúðar og viðhafa viðeigandi eftirlit. Bilirubín er hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3. Í rannsókn 445-102 sást væg aukning á meðaltali heildarbilirubíns (allt að 4,0  $\mu\text{mól/l}$  breyting frá upphafsgildi). Þessi niðurstaða er í samræmi við *in vitro* hömlunina á bilirubín flutningspróteinunum OATP1B1 og OATP1B3 fyrir tilstilli ELX og M23-ELX.

ELX og IVA eru hemlar á BCRP. Gjöf IVA/TEZ/ELX samhliða IVA getur aukið útsetningu lyfja sem eru hvarfefni BCRP, svo sem rosuvastatíns. Þegar það er notað samhliða hvarfefnum BCRP skal viðhafa viðeigandi eftirlit.

### Hormónagetnaðarvarnir

Rannsókn á notkun IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA ásamt etínýlestradíóli/levónorgestrelí sýndi engin áhrif á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjum til inntöku sem skipta máli klínískt. Ekki er búist við að IVA/TEZ/ELX og IVA hafi áhrif á verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun ELX, TEZ og IVA á meðgöngu. Dýraránnsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun IVA/TEZ/ELX á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

Takmörkuð gögn sýna að ELX, TEZ og IVA skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva meðferð með IVA/TEZ/ELX tímabundið.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ELX, TEZ og IVA á frjósemi hjá mönnum. TEZ hafði engin áhrif á mæligildi fyrir frjósemi eða æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum við útsetningu sem skiptir máli klínískt. ELX og IVA höfðu áhrif á frjósemi hjá rottum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hefur væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um sundl hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA, TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA og einnig hjá sjúklingum sem fengu IVA (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir sundli að stunda ekki akstur og nota ekki vélar fyrr en einkennin hafa horfið.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára og eldri sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA voru höfuðverkur (17,3), niðurgangur (12,9%), sýking í efri hluta öndunarvegjar (11,9%) og hækkanir á amínótransferasa (10,9%).

Tilkynnt var um alvarlegu aukaverkunina útbrot, sem kom fyrir hjá sjúklingum 12 ára og eldri, hjá 1,5% sjúklinga sem fengu meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA (sjá kafla 4.4).

##### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 4 sýnir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA, TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA og IVA einlyfjameðferð. Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðniflokkun: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<b>Tafla 4: Aukaverkanir</b>		
<b>MedDRA flokkun eftir líffærum</b>	<b>Aukaverkanir</b>	<b>Tíðni</b>
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	Sýking í efri hluta öndunarvegjar*, nefkoksbólga	mjög algengar
	Nefslímhúðarbólga*, inflúensa*	algengar
<b>Efnaskipti og næring</b>	Blóðsykurslækkun*	algengar
<b>Geðræn vandamál</b>	Þunglyndi	tíðni ekki þekkt
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur*, sundl*	mjög algengar
<b>Eyru og völundarhús</b>	Eyrnaverkur, óþægindi í eyrum, eyrnasuð, blóðsókni í hljóðhimnu, truflun á jafnvægisstarfsemi (vestibular disorder)	algengar
	Eyrnastífla	sjaldgæfar
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Verkur í koki, nefstífla*	mjög algengar
	Nefrennsli*, skútastífla, roði í koki, óeðlileg öndun*	algengar
	Önghljóð*	sjaldgæfar
<b>Meltingarfæri</b>	Niðurgangur*, kviðverkir*	mjög algengar
	Ógleði, verkur í efri hluta kviðar*, vindgangur*	algengar
<b>Lifur og gall</b>	Transamínasahækkanir	mjög algengar
	Hækkun á alanín amínótransferasa*	mjög algengar
	Hækkun á aspartat amínótransferasa*	mjög algengar
	Lifrarskaði <sup>†</sup>	tíðni ekki þekkt
	Hækkun á heildarbilirubíni <sup>†</sup>	tíðni ekki þekkt
<b>Húð og undirhúð</b>	Útbrot*	mjög algengar
	Þrymlabólur*, kláði*	algengar
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	Fyrirferð í brjósti	algengar
	Bólgymyndun í brjóstum, brjóstastækkun hjá körlum, kvillar í geirvörtu, verkur í geirvörtu	sjaldgæfar
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	Bakteríur í hráka	mjög algengar

<b>Tafla 4: Aukaverkanir</b>		
<b>MedDRA flokkun eftir líffærum</b>	<b>Aukaverkanir</b>	<b>Tíðni</b>
	Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði*	mjög algengar
	Hækkaður blóðþrýstingur*	sjaldgæfar
* Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA.		
† Lífarskaði (hækkun á ALAT og ASAT og heildarbilirubíni) sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu við notkun IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA. Þetta náði einnig til lífrarbilunar sem leiddi til ígræðslu hjá sjúklingi með skorpulífur og portæðarháþrýsting. Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.		

Upplýsingar um öryggi úr eftirfarandi rannsóknum voru í samræmi við upplýsingar um öryggi úr rannsókn 445-102.

- 4 vikna, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með virkum samanburði hjá 107 sjúklingum 12 ára og eldri (rannsókn 445-103).
- 192 vikna, opin rannsókn á öryggi og verkun (rannsókn 445-105) hjá 506 sjúklingum sem skiptu yfir úr rannsóknum 445-102 og 445-103.
- 8 vikna slembiröðuð, tvíblind rannsókn með virkum samanburði hjá 258 sjúklingum 12 ára og eldri (rannsókn 445-104).
- 24 vikna opin rannsókn (rannsókn 445-106) hjá 66 sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára.
- 24 vikna slembiröðuð rannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn 445-116) hjá 121 sjúklingi á aldrinum 6 til yngri en 12 ára.
- 192 vikna, opin rannsókn á öryggi og verkun, í tveimur hlutum (hluta A og hluta B) (rannsókn 445-107) hjá sjúklingum á aldrinum 6 ára og eldri sem héldu áfram úr rannsókn 445-106 og var gerð greining á hluta A (96 vikur) hjá 64 sjúklingum.
- 24 vikna opin rannsókn (rannsókn 445-111) hjá 75 sjúklingum 2 til yngri en 6 ára.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### *Transamínasahækkunir*

Í rannsókn 445-102 var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8, >5 eða >3-föld eðlileg efri mörk 1,5%, 2,5% og 7,9% hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX og 1,0%, 1,5% og 5,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni aukaverkunarinnar transamínasahækkun var 10,9% hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX og 4,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Meðan á opnu rannsóknunum stóð hættu sumir sjúklinganna á meðferð vegna transamínasahækkana. Tilkynnt hefur verið um tilfelli eftir markaðssetningu þar sem meðferð var hætt vegna hækkunar transamínasa (sjá kafla 4.4).

##### *Útbrot*

Í rannsókn 445-102 var tíðni útbrot (t.d. útbrot, kláðaútbrot) 10,9% hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX og 6,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Útbrotin voru yfirleitt væg eða miðlungsmikil. Tíðni útbrot eftir kyni sjúklinga var 5,8% hjá körlum og 16,3% hjá konum sem fengu IVA/TEZ/ELX og 4,8% hjá körlum og 8,3% hjá konum sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IVA/TEZ/ELX var tíðni útbrot 20,5% hjá konum sem notuðu hormónagetnaðarvörn og 13,6% hjá konum sem ekki notuðu hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.4).

##### *Hækkaður kreatínfosfókínasi*

Í rannsókn 445-102 var tíðni hæstu gilda kreatínfosfókínasa > 5-föld eðlileg efri mörk 10,4% hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX og 5,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hækkunir á kreatínfosfókínasa voru yfirleitt skammvinnar og einkennalausar og komu oft fram í kjölfar líkamsþjálfunar. Enginn sjúklingur sem fékk IVA/TEZ/ELX hætti á meðferð vegna hækkaðs kreatínfosfókínasa.

### *Hækkaður blóðþrýstingur*

Í rannsókn 445-102 var mesta hækkun á meðalgildi slagbilsþrýstings og hlébilþrýstings frá upphafi 3,5 mmHg og 1,9 mmHg, talið upp í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX (upphafsgildi: 113 mmHg fyrir slagbilsþrýsting og 69 mmHg fyrir hlébilþrýsting) og 0,9 mmHg og 0,5 mmHg, talið upp í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (upphafsgildi: 114 mmHg fyrir slagbilsþrýsting og 70 mmHg fyrir hlébilþrýsting).

Hlutfall sjúklinga sem voru með slagbilsþrýsting > 140 mmHg og hlébilþrýsting > 90 mmHg í a.m.k. tvö skipti var 5,0% og 3,0% hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX, talið upp í sömu röð, samanborið við 3,5% og 3,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

### Börn

Upplýsingar um öryggi notkunar IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA í rannsóknnum 102, 103, 104, 106 og 111 voru metnar hjá 228 sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára. Almenn er samræmi á milli öryggisupplýsinga hjá börnum og fullorðnum sjúklingum.

Í rannsókn 445-106 hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8, >5 eða >3-föld eðlileg efri mörk 0,0%, 1,5% og 10,6%, talið upp í sömu röð. Enginn sjúklingur sem fékk IVA/TEZ/ELX var með hækkaða transamínasa >3-föld eðlileg efri mörk ásamt hækkuðu heildarbilirubíni >2-föld eðlileg efri mörk eða hætti á meðferð vegna hækkaðra transamínasa (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn 445-111 hjá sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 6 ára var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8, >5 eða >3-föld eðlileg efri mörk 1,3%, 2,7% og 8,0%, talið upp í sömu röð. Enginn sjúklingur sem fékk IVA/TEZ/ELX var með hækkaða transamínasa >3-föld eðlileg efri mörk ásamt hækkuðu heildarbilirubíni >2-föld eðlileg efri mörk eða hætti á meðferð vegna hækkaðra transamínasa (sjá kafla 4.4).

### *Útbrot*

Í rannsókn 445-111 hjá sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 6 ára fengu 15 (20,0%) einstaklingar að minnsta kosti eitt tilvik útbrot, 4 (9,8%) stúlkur og 11 (32,4%) drengir.

### *Ógagnsæi augasteins*

Einn sjúklingur fékk aukaverkunina ógagnsæi augasteins.

### Aðrir sérstakir hópar

Að undanskildum kynjamun hvað varðar útbrot, voru upplýsingar um öryggi notkunar IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA almenn svípaðar hjá öllum undirhópum sjúklinga, þ.m.t. greining eftir aldri, prósentuhlutfalli áætlaðs einnar sekúndu fráblástursrúmmáls (ppFEV<sub>1</sub>) og landfræðilegum svæðum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Ekkert sértækt mót efni er til við ofskömmun IVA/TEZ/ELX. Meðferð við ofskömmun felst í almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins.



## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur öndunarfæralyf, ATC-flokkur: R07AX32.

#### Verkunarháttur

ELX og TEZ eru CFTR bæt看 (correctors) sem bindast við mismunandi svæði á CFTR próteininu og saman auðvelda þau vinnslu og flutning F508del-CFTR til þess að auka magn CFTR próteins sem flutt er að frumuyfirborðinu, samanborið við sameindirnar einar sér. IVA eykur líkurnar á að CFTR opni göng (gating) á frumuyfirborðinu.

Samanlögð áhrif ELX, TEZ og IVA eru aukið magn og virkni F508del-CFTR á frumuyfirborðinu, sem leiðir til aukinnar virkni CFTR sem mæld er með CFTR miðluðum klóríðflutningum. Hvað varðar CFTR afbrigði á annarri genasamsætunni sem er ekki F508del er ekki ljóst hvort og að hve miklu leyti samsetning ELX, TEZ og IVA eykur magn þessara stökkbreyttu CFTR afbrigða á frumuyfirborðinu og eykur líkurnar á opnun ganganna.

#### Lyfhrif

##### *Áhrif á klóríð í svita*

Í rannsókn 445-102 (sjúklingar með *F508del* stökkbreytingu á einni samsætu og stökkbreytingu á hinn samsætunni sem spáir annaðhvort fyrir um enga framleiðslu á CFTR próteini eða CFTR próteini sem flytur ekki klóríð og sýnir enga svörun við öðrum CFTR miðlum [IVA og TEZ/IVA] *in vitro*), kom fram lækun á klóríði í svita frá upphafsgildi í viku 4 sem hélst út allt 24 vikna meðferðartímabilið. Munur á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA samanborið við lyfleysu á heildarbreytingu að meðaltali á klóríði í svita frá upphafsgildi til og með 24 viku var -41,8 mmól/l (95% CI: -44,4, -39,3;  $P < 0,0001$ ).

Í rannsókn 445-103 (sjúklingar arfhreindir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar), var munur á samsettri meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA samanborið við TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA á heildarbreytingu að meðaltali á klóríði í svita frá upphafsgildi í viku 4 var -45,1 mmól/l (95% CI: -50,1; -40,1;  $P < 0,0001$ ).

Í rannsókn 445-104 (sjúklingar arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingar og stökkbreytingar í hinn genasamsætunni með skertri opnun ganga (gating defect) eða leifar af CFTR virkni) var heildarbreyting að meðaltali á klóríði í svita frá upphafsgildi að viku 8 fyrir IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hóp, -22,3 mmól/l (95% CI: -24,5, -20,2;  $P < 0,0001$ ). Munur á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA samanborið við samanburðarhópinn (IVA hópur eða TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA hóp) var -23,1 mmól/l (95% CI: -26,1, -20,1;  $P < 0,0001$ ).

Í rannsókn 445-106 (sjúklingar á aldrinum 6 til yngri en 12 ára sem eru arfhreindir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni) var heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafsgildi (n=62) að viku 24 (n=60) að meðaltali -60,9 mmól/l (95% CI: -63,7, -58,2)\*. Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafsgildi að viku 12 (n=59) var -58,6 mmól/l (95% CI: -61,1, -56,1).

\*Ekki höfðu allir þátttakendur sem tóku þátt í greiningunum tiltæk gögn fyrir allar eftirfylgniheimsóknir, sérstaklega frá viku 16 og áfram. Erfiðara varð að safna gögnum frá viku 24 vegna COVID-19 heimsfaraldursins. Gögn í viku 12 urðu fyrir minni áhrifum af heimsfaraldrinum.

Í rannsókn 445-116 (sjúklingar á aldrinum 6 til yngri en 12 ára sem eru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni), leiddi meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA til lækkunar á klóríði í svita til og með viku 24, samanborið við lyfleysu. Meðaltal minnstu kvaðrata (LS mean) fyrir mun á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hóp samanborið við lyfleysu á heildarbreytingu á klóríði í svita frá upphafsgildi til og með viku 24 var -51,2 mmól/l (95% CI: -55,3; -47,1; nafngildi (nominal)  $P < 0,0001$ ).

Í rannsókn 445-111 (sjúklingar á aldrinum 2 til yngri en 6 ára sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni), var heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafsgildi til og með viku 24  $-57,9$  mmól/l (95% CI:  $-61,3$ ;  $-54,6$ ).

### Áhrif á hjarta og æðar

#### *Áhrif á QT bil*

Í skömmtum sem voru allt að 2-faldur ráðlagður hámarksskammtur af ELX og 3-faldur ráðlagður hámarksskammtur af TEZ og IVA, lengdist QT/QTc bilið hjá heilbrigðum einstaklingum ekki að því marki að það skipti máli klínískt.

#### *Hjartsláttartíðni*

Í rannsókn 445-102 kom í ljós meðallækkun á hjartsláttartíðni sem nam 3,7 til 5,8 slögum á mínútu frá upphafsgildi (76 slög á mínútu) hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX.

### Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm í sex 3. stigs rannsóknnum. Sjúklingar skráðir í þessa rannsókn voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingar eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni (MF), skertri opnun ganga (gating defect) eða leifar af CFTR virkni á hinni genasamsætunni. Ekki hafa allar arfblendnar *F505del* stökkbreytingar verið klínískt metnar með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA.

Rannsókn 445-102 var 24 vikna slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með *F508del* stökkbreytingu á einni samsætu og MF stökkbreytingu á hinni samsætunni. Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm sem uppfylltu skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni þurftu annaðhvort að hafa stökkbreytingar af flokki I sem spáðu fyrir um enga framleiðslu á CFTR próteini (þ.m.t. markleysubreytingar (nonsense mutations), stökkbreytingar í varðveittum splæsiröðum (canonical splice mutations) og innskots/brotthvarfs lesrammahliðranir (frameshift mutations), bæði litlar ( $\leq 3$  nukleótíð) og ekki litlar ( $> 3$  nukleótíð)), eða mislestursbreytingar (missense mutations) sem leiðir til framleiðslu á CFTR próteini sem flytur ekki klóríð og sýnir enga svörun við IVA og TEZ/IVA *in vitro*. Algengustu samsæturnar með lágmarksvirkni sem metnar voru í rannsókninni voru *G542X*, *W1282X*, *R553X*, og *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* og *1898+1G→A*; *3659delC*, og *394delTT*; *CFTRdele2,3*; og *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P*, og *R560T*. Alls var 403 sjúklingum, 12 ára og eldri (meðalaldur 26,2 ár), slembiraðað til að fá skammta af lyfleysu eða IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA. Sjúklingar höfðu ppFEV<sub>1</sub> þegar skimun fór fram á bilinu 40-90%. Að meðaltali var upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> 61,4% (á bilinu: 32,3%, 97,1%).

Rannsókn 445-103 var 4-vikna, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar. Alls fengu 107 sjúklingar, 12 ára og eldri (meðalaldur 28,4 ár), meðferð með TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA á 4 vikna opnu tilkeyrslutímabili og var síðan slembiraðað til að fá annaðhvort skammta af IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA eða TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA á 4 vikna tvíblindu meðferðartímabili. Sjúklingar voru með ppFEV<sub>1</sub> á bilinu 40-90% við skimun. Að meðaltali var upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> eftir tilkeyrslutímabilið 60,9% (á bilinu: 35,0%, 89,0%).

Rannsókn 445-104 var 8 vikna, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með virkum samanburði hjá sjúklingum sem voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar á annarri genasamsætunni með skerta opnun ganga (Gating) eða leifar af CFTR virkni (RF). Alls fengu 258 sjúklingar 12 ára og eldri (meðalaldur 37,7 ár) annaðhvort meðferð með IVA (F/Gating) eða TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA (F/RF) á 4 vikna opnu tilkeyrslutímabili og sjúklingar með arfgerðina F/R117H fengu IVA meðan á tilkeyrslutímabilinu stóð. Sjúklingum var síðan slembiraðað til að fá annaðhvort skammta af IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA eða voru áfram í meðferð með CFTR miðli (modulator) sem fengin var á tilkeyrslutímabilinu. Sjúklingar voru með ppFEV<sub>1</sub> við

skimun á bilinu 40-90%. Að meðaltali var upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> eftir tilkeyrslutímabilið 67,6% (á bilinu: 29,7%, 113,5%).

Rannsókn 445-106 var 24 vikna opin rannsókn hjá sjúklingum sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni. Alls fengu 66 sjúklingar á aldrinum 6 til yngri en 12 ára (meðalaldur við upphaf rannsóknar var 9,3 ár) skammta samkvæmt líkamsþyngd. Sjúklingar sem vógu <30 kg við upphaf rannsóknar fengu tvær IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg töflur að morgni og eina IVA 75 mg töflu að kvöldi. Sjúklingar sem vógu ≥30 kg við upphaf rannsóknar fengu tvær IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg töflur að morgni og eina IVA 150 mg töflu að kvöldi. Sjúklingar höfðu ppFEV<sub>1</sub> ≥40% og vógu ≥15 kg við skimun. Upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> var að meðaltali 88,8% (á bilinu: 39,0%, 127,1%).

Rannsókn 445-116 var 24 vikna, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára (meðalaldur við upphaf rannsóknar var 9,2 ár) sem voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni. Alls var 121 sjúklingi slembiraðað til að fá annaðhvort lyfleysu eða IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA. Sjúklingar sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA og vógu <30 kg við upphaf rannsóknar fengu tvær IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg töflur að morgni og eina IVA 75 mg töflu að kvöldi. Sjúklingar sem vógu ≥30 kg við upphaf rannsóknar fengu tvær IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg töflur að morgni og eina IVA 150 mg töflu að kvöldi. Sjúklingar höfðu ppFEV<sub>1</sub> ≥70% við skimun [að meðaltali var upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> 89,3% (á bilinu: 44,6%, 121,8%)], gildi LCI<sub>2,5</sub> ≥7,5 [að meðaltali var upphafsgildi LCI<sub>2,5</sub> 10,01 (á bilinu: 6,91; 18,36)], og vógu ≥15 kg.

Rannsókn 445-111 var 24 vikna, opin rannsókn hjá sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 6 ára (meðalaldur við upphaf rannsóknar var 4,1 ár). Alls voru 75 sjúklingar sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni teknir inn í rannsóknina og fengu skammta samkvæmt líkamsþyngd. Sjúklingar sem vógu 10 kg til <14 kg í upphafi rannsóknar fengu IVA 60 mg /TEZ 40 mg/ELX 80 mg einu sinni á hverjum morgni og IVA 59,5 mg einu sinni á hverju kvöldi. Sjúklingar sem vógu ≥14 kg í upphafi rannsóknar fengu IVA 75 mg á 12 klukkustunda fresti/TEZ 50 mg einu sinni á sólarhring/ELX 100 mg einu sinni á sólarhring.

Í rannsóknnum 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 og 445-111 héldu sjúklingar áfram á meðferð sinni við slímseigjusjúkdómi, en hættu öllum fyrri meðferðum með CFTR miðli, að rannsóknarlyfjum undanskildum. Sjúklingar sem voru með sýkingu í lungum af völdum lífvera sem tengjast hraðari versnun lungnaástands, þar með talið en takmarkast ekki við *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, eða *Mycobacterium abscessus*, eða sem höfðu óeðlilega niðurstöðu úr lifrarprófi þegar skimun fór fram (ALAT, ASAT, ALP eða GGT ≥3-föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín ≥2-föld eðlileg efri mörk) voru útilokaðir. Í rannsókn 445-111 voru sjúklingar með ALAT eða ASAT ≥2-föld eðlileg efri mörk einnig útilokaðir.

Sjúklingar í rannsóknnum 445-102 og 445-103 voru tækir (eligible) til að skipta yfir í 192 vikna opna framhaldsrannsókn (rannsókn 445-105). Sjúklingar í rannsóknnum 445-104, 445-106, 445-116 og 445-111 voru tækir til að skipta yfir í aðskilda opna framhaldsrannsókn.

#### *Rannsókn 445-102*

Í rannsókn 445-102 var aðalendapunkturinn heildarbreyting að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub> frá upphafi til og með 24. viku. Meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA samanborið við lyfleysu leiddi til tölfraðilega marktækrar aukningar á ppFEV<sub>1</sub> um 14,3 prósentustig (95% CI: 12,7; 15,8; *P* < 0,0001) (sjá töflu 5). Meðalaukning á ppFEV<sub>1</sub> kom fram við fyrsta matið á 15. degi og hélst út 24 vikna meðferðartímann. Aukning á ppFEV<sub>1</sub> átti sér stað óháð aldri, upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub>, kyni og landfræðilegu svæði.

Alls voru 18 sjúklingar sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA með ppFEV<sub>1</sub> < 40 prósentustig í upphafi. Öryggi og verkun hjá þessum undirhópi var í samræmi við það sem kom fram hjá heildarþýðinu. Mismunur á milli meðferða að meðaltali hjá sjúklingum sem fengu IVA/TEZ/ELX í

samsettri meðferð með IVA í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu fyrir heildarbreytingu á ppFEV<sub>1</sub> í viku 24 hjá þessum undirhópi var 18,4 prósentustig (95% CI: 11,5; 25,3).

Sjá samantekt á aðalniðurstöðum og helstu aukaniðurstöðum í töflu 5.

<b>Tafla 5: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 445-102)</b>			
<b>Greining</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>Lyfleysa N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA N = 200</b>
<b>Aðalniðurstöður</b>			
Upphafsgildi ppFEV <sub>1</sub>	Meðaltal (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Heildarbreyting á ppFEV <sub>1</sub> frá upphafi til og með 24. viku (prósentustig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
<b>Helstu aukaniðurstöður</b>			
Heildarbreyting á ppFEV <sub>1</sub> frá upphafi í 4. viku (prósentustig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Fjöldi versnana sjúkdóms í lungum frá upphafi til og með 24. viku*	Fjöldi tilvika (tíðni tilvika á ári) <sup>†</sup> Tíðnihlutfall (95% CI) <i>P</i> -gildi	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Upphafsgildi klóríðs í svita (mmól/l)	Meðaltal (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi til og með 24. viku (mmól/l)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi í 4. viku (mmól/l)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Upphafsgildi á CFQ-R öndunarferagildi (stig)	Meðaltal (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarferagildi frá upphafi í 24. viku (stig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarferagildi frá upphafi í 4. viku (stig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Upphafsgildi BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Meðaltal (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Heildarbreyting á BMI frá upphafi í 24. viku (kg/m <sup>2</sup> )	Mismunur á milli meðferða (95% CI) <i>P</i> -gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV <sub>1</sub> : prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli (percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second); CI: öryggisbil (Confidence Interval); SD: staðalfrávik (Standard Deviation); SE: staðalskekkja (Standard Error); NA: á ekki við; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised); BMI: líkamspyngdarstuðull.			
* Versnun sjúkdóms í lungum var skilgreind sem breyting á sýklalyfjameðferð (í bláæð, með innöndun eða inntöku) sem gerð var vegna að minnsta kosti 4 af 12 fyrirfram tilgreindum teiknum/einkennum frá skútum eða lungum (sino-pulmonary).			
† Áætluð tíðni tilvika á ári var reiknuð út frá 48 vikum á ári.			

### Rannsókn 445-103

Í rannsókn 445-103 var aðalendapunkturinn heildarbreyting að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub> frá upphafi meðferðar að 4. viku á tvíblinda meðferðartímabilinu. Meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA samanborið við TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA leiddi til tölfræðilega marktækrar aukningar á ppFEV<sub>1</sub> sem nam 10,0 prósentustigum (95% CI: 7,4; 12,6;  $P < 0,0001$ ) (sjá töflu 6). Aukning á ppFEV<sub>1</sub> átti sér stað óháð aldri, kyni, upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> og landfræðilegu svæði.

Sjá samantekt á aðalniðurstöðum og helstu aukaniðurstöðum fyrir heildarrannsóknarþýðið í töflu 6.

Í post hoc-greiningu hjá sjúklingum sem höfðu (N = 66) og höfðu ekki (N = 41) fengið fyrri meðferð með CFTR miðli, kom í ljós aukning á ppFEV<sub>1</sub> sem nam 7,8 prósentustigum (95% CI: 4,8; 10,8) og 13,2 prósentustigum (95% CI: 8,5; 17,9), í sömu röð.

<b>Tafla 6: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 445-103)</b>			
<b>Greining*</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA N = 55</b>
<b>Aðalniðurstöður</b>			
Upphafsgildi ppFEV <sub>1</sub>	Meðaltal (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Heildarbreyting á ppFEV <sub>1</sub> frá upphafi í 4. viku (prósentustig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) P-gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) $P < 0,0001$ 10,4 (0,9)
<b>Helstu aukaniðurstöður</b>			
Upphafsgildi klóríðs í svita (mmól/l)	Meðaltal (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi í 4. viku (mmól/l)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) P-gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) $P < 0,0001$ -43,4 (1,7)
Upphafsgildi á CFQ-R öndunarferagildi (stig)	Meðaltal (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarferagildi frá upphafi í 4. viku (stig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) P-gildi Breyting innan hóps (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) $P < 0,0001$ 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli (percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second); CI: öryggisbil (Confidence Interval); SD: staðalfrávik (Standard Deviation); SE: staðalskekkja (Standard Error); NA: á ekki við; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised); * Upphafsgildi fyrir aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður er skilgreint sem lok 4 vikna tilkeyrslutímabilsins með TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA.			

### Rannsókn 445-104

Í rannsókn 445-104 var aðalendapunkturinn heildarbreyting að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub> innan hóps frá upphafi að 8. viku fyrir IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hóp. Meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA leiddi til tölfræðilegrar aukningar á ppFEV<sub>1</sub> frá upphafsgildi um 3,7 prósentustig (95% CI: 2,8; 4,6;  $P < 0,0001$ ) (sjá töflu 7). Heildaraukning í ppFEV<sub>1</sub> átti sér stað óháð aldri, kyni, upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub>, landsvæði og arfgerðarhópum (F/Gating eða F/RF).

Sjá töflu 7 með samantekt á aðalniðurstöðum og aukaniðurstöðum fyrir heildarrannsóknarþýðið.

Í greiningu á undirhóp sjúklinga með F/Gating arfgerð var munur á samsettri meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA (N = 50) samanborið við IVA (N = 45) fyrir heildarbreytingu að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub>, 5,8 prósentustig (95% CI: 3,5, 8,0). Í greiningu á undirhóp sjúklinga með F/RF arfgerð var munur á meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA (N = 82) samanborið við TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA (N = 81) fyrir heildarbreytingu að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub>, 2,0 prósentustig (95% CI: 0,5, 3,4). Hjá undirhópunum með arfgerðir F/Gating og F/RF voru niðurstöður fyrir bætingu á klóríði í svita og á CFQ-R öndunarfæragildum í samræmi við heildarniðurstöðurnar.

<b>Tafla 7: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 445-104)</b>			
<b>Greining*</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>Samanburð- arhópur<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA N = 132</b>
<b>Aðalniðurstöður</b>			
Upphafsgildi ppFEV <sub>1</sub>	Meðaltal (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Heildarbreyting á ppFEV <sub>1</sub> frá upphafi að 8. viku (prósentustig)	Breyting innan hóps (95% CI) P gildi	0,2 (-0,7, 1,1) NA	3,7 (2,8, 4,6) P < 0,0001
<b>Helstu og aðrar aukaniðurstöður</b>			
Heildarbreyting á ppFEV <sub>1</sub> frá upphafi að 8. viku samanborið við samanburðarhópinn (prósentustig)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) P gildi	NA NA	3,5 (2,2, 4,7) P < 0,0001
Upphafsgildi klóríðs í svita (mmól/l)	Meðaltal (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi að 8. viku (mmól/l)	Breyting innan hóps (95% CI) P gildi	0,7 (-1,4, 2,8) NA	-22,3 (-24,5, -20,2) P < 0,0001
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi að 8. viku samanborið við samanburðarhópinn (mmól/l)	Mismunur á milli meðferða (95% CI) P gildi	NA NA	-23,1 (-26,1, -20,1) P < 0,0001
Upphafsgildi á CFQ-R öndunarfæragildi (stig)	Meðaltal (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarfæragildum frá upphafi að 8. viku (stig)	Breyting innan hóps (95% CI)	1,6 (-0,8, 4,1)	10,3 (8,0, 12,7)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarfæragildum frá upphafi að 8. viku (stig) samanborið við samanburðarhópinn	Mismunur á milli meðferða (95% CI)	NA	8,7 (5,3, 12,1)
ppFEV <sub>1</sub> : prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli (percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second); CI: öryggisbil (Confidence Interval); SD: staðalfrávik (Standard Deviation); NA: á ekki við; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised).			
* Upphafsgildi fyrir aðal- og aukaendapunkta er skilgreint sem lok 4 vikna tilkeyrslutímabilsins með IVA eða TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA.			
<sup>†</sup> IVA hópur eða TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA hóp.			

#### Rannsókn 445-105

Rannsókn 445-105 var 192 vikna opin framlengingarrannsókn til þess að meta öryggi og verkun langtímeðferðar með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA. Sjúklingar sem skiptu yfir úr rannsóknum 445-102 (N=399) og 445-103 (N=107) fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA.

Í rannsókn 445-105 sýndu sjúklingar úr samanburðarörmunum í frumrannsóknunum (parent studies) framfarir hvað varðar endapunkta verkunar sem voru í samræmi við það sem kom fram hjá þátttakendum sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA í frumrannsóknunum. Sjúklingar úr samanburðarörmunum sem og sjúklingar sem fengu IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA í frumrannsóknunum sýndu stöðugar framfarir. Aukaendapunktur verkunar eru teknir saman í töflu 8.

<b>Tafla 8: Rannsókn 445-105 Aukaniðurstöður greiningar á verkun hjá heildargreiningarþýðinu (þátttakendur með F/MF og F/F)</b>					
<b>Greining</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>Rannsókn 445-105 vika 192</b>			
		<b>Lyfleysa í 445-102 N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX í 445-102 N = 196</b>	<b>TEZ/IVA í 445-103 N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX í 445-103 N = 55</b>
Heildarbreyting frá upphafi* á ppFEV <sub>1</sub> (prósentustig)	n <b>Meðaltal minnstu kvaðrata</b> 95% 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)
Heildarbreyting frá upphafi* á klóríði í svita (mmól/l)	n <b>Meðaltal minnstu kvaðrata</b> 95% 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)
Fjöldi versnana sjúkdóms í lungum á uppsafnaða þriggja lyfja (triple combination, TC) verkunartímabilinu†	Fjöldi tilvika Áætluð tíðni tilvika á ári (95% CI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Heildarbreyting frá upphafi* á BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n <b>Meðaltal minnstu kvaðrata</b> 95% 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)
Heildarbreyting frá upphafi* á líkamspýngd (kg)	n <b>Meðaltal minnstu kvaðrata</b> 95% 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)
Heildarbreyting frá upphafi* á CFQ-R öndunarfærágildi (stig)	n <b>Meðaltal minnstu kvaðrata</b> 95% 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> = prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli; BMI = líkamspýngdarstuðull; CFQ-R RD = spurningalisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm – öndunarfærágildi (Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain); CI = öryggisbil  
\* Upphaf = upphaf frumrannsóknar  
† Hjá þátttakendum sem var slembiraðað í IVA/TEZ/ELX hópinn inniheldur uppsafnað TC verkunartímabil gögn frá frumrannsóknunum og 192 vikna meðferðartímabili í rannsókn 445-105 (N=255, þ.m.t. 4 sjúklingum sem ekki héldu áfram í 445-105). Hjá þátttakendum sem var slembiraðað í lyfleysuhópinn eða TEZ/IVA hópinn inniheldur uppsafnað TC verkunartímabil eingöngu gögn frá 192 vikna meðferðartímabili í rannsókn 445-105 (N=255).

## Börn

### Börn á aldrinum 2 til <12 ára

#### Rannsókn 445-106

Í rannsókn 445-106 var aðalendapunkturinn öryggi og þol metinn í 24. viku hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára. Aukaendapunktur voru mat á lyfjahvörfum og verkun.

Sjá töflu 9 fyrir samantekt á aukaniðurstöðum fyrir verkun.

<b>Tafla 9: Helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (N = 66) (rannsókn 445-106)</b>			
<b>Greining</b>	<b>Upphafsmæling Meðaltal (SD)</b>	<b>Heildarbreyting að 12. viku Breyting innan hóps (95% CI)</b>	<b>Heildarbreyting að 24. viku Breyting innan hóps (95% CI)*</b>
ppFEV <sub>1</sub> (prósentustig)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3, 11,9)	n=59 10,2 (7,9, 12,6)
CFQ-R öndunarferagildi (stig)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9, 8,2)	n=65 7,0 (4,7, 9,2)
z-stig fyrir BMI miðað við aldur	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13, 0,30) †	n=33 0,37 (0,26, 0,48) ‡
z-stig fyrir þyngd miðað við aldur	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07, 0,18) †	n=33 0,25 (0,16, 0,33) ‡
z-stig fyrir hæð miðað við aldur	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06, 0,00) †	n=33 -0,05 (-0,12, 0,01) ‡
Fjöldi versnana sjúkdóms í lungum <sup>††</sup>	N/A	N/A	n=66 4 (0,12) §
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: staðalfrávik; CI: öryggisbil; ppFEV<sub>1</sub>: prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm; BMI: líkamspýngdarstuðull; N/A: á ekki við; LCI: lungnaúthreinsunarstuðull (Lung Clearance Index).

\* Ekki höfðu allir þátttakendur sem voru með í greiningunum tiltæk gögn fyrir allar eftirfylgniheimsóknir, sérstaklega frá viku 16 og áfram. Erfiðara varð að safna gögnum frá viku 24 vegna COVID-19 heimsfaraldursins. Gögn í viku 12 urðu fyrir minni áhrifum af heimsfaraldurinum.

† Við mat í 12. viku.

‡ Við mat í 24. viku.

†† Versnun sjúkdóms í lungum var skilgreind sem breyting á sýklalyfjameðferð (í bláæð, með innöndun eða inntöku) sem gerð var vegna að minnsta kosti 4 af 12 fyrirfram tilgreindum teiknum/einkennum frá skútum eða lungum (sino-pulmonary).

§ Fjöldi tilvika og áætluð tíðni tilvika á ári út frá 48 vikum á ári.

#### Rannsókn 445-107

Rannsókn 445-107 er 192 vikna, opin framhaldsrannsókn í tveimur hlutum (hluta A og hluta B), gerð til að meta öryggi og verkun langtíameðferðar með IVA/TEZ/ELX hjá sjúklingum sem luku rannsókn 445-106. Endapunktur verkunar voru settir inn sem aukaendapunktur. Greining á hluta A var gerð eftir 96 vikur hjá 64 sjúklingum á aldrinum 6 ára og eldri. Með 96 vikna meðferð til viðbótar var sýnt fram á áframhaldandi bata á ppFEV<sub>1</sub>, klóríði í svita, CFQ-R öndunarferagildi og LCI<sub>2,5</sub> sem samræmist niðurstöðum úr rannsókn 445-106.

#### Rannsókn 445-116

Í rannsókn 445-116 leiddi meðferð með IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára til tölfraðilega marktækrar bætingar til og með viku 24 á aðalendapunktinum (LCI<sub>2,5</sub>). Meðaltal minnstu kvaðrata fyrir mun á meðferð með IVA/TEZ/ELX í



samsettri meðferð með IVA hóp samanborið við lyfleysu fyrir heildarbreytingu á LCI<sub>2,5</sub> frá upphafsgildi til og með viku 24 var -2,26 (95% CI: -2,71; -1,81;  $P < 0,0001$ ).

#### Rannsókn 445-111

Í rannsókn 445-111 var aðalendapunktur öryggis og þols metinn í 24 vikur. Aukaendapunktur voru mat á lyfjahvörfum og endapunktur verkunar, þ.m.t. heildarbreyting á klóríði í svita (sjá Lyfhrif) og LCI<sub>2,5</sub> frá upphafsgildi til og með viku 24. Sjá töflu 10 fyrir samantekt á aukaniðurstöðum fyrir verkun.

<b>Tafla 10: Helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (rannsókn 445-111)</b>	
<b>Greining</b>	<b>Breyting innan hóps (95% CI) fyrir IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA</b>
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafsgildi til og með viku 24 (mmól/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Heildarbreyting á LCI <sub>2,5</sub> frá upphafsgildi til og með viku 24	N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
CI: öryggisbil (confidence interval); LCI: lungnaúthreinsunarstuðull (lung clearance index). * LCI metið eingöngu hjá sjúklingum 3 ára og eldri við skimun.	

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA í einum eða fleiri undirhópum barna við slímseigjusjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf ELX, TEZ og IVA eru svipuð hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftir að skömmtun ELX og TEZ einu sinni á sólarhring og IVA tvisvar á sólarhring er hafin, nær plasmabéttni ELX, TEZ og IVA jafnvægi innan u.þ.b. 7 daga fyrir ELX, innan 8 daga fyrir TEZ og innan 3 til 5 daga fyrir IVA. Við skömmtun IVA/TEZ/ELX við jafnvægi er uppsöfnunarhlutfallið um það bil 3,6 fyrir ELX, 2,8 fyrir TEZ og 4,7 fyrir IVA. Lykildreytur í lyfjahvörfum ELX, TEZ og IVA við jafnvægi hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 12 ára og eldri, eru sýndar í töflu 11.

<b>Tafla 11: Meðaltal (staðalfrávik) lyfjavarfabreyta ELX, TEZ og IVA við jafnvægi hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 12 ára og eldri</b>			
<b>Skammtur</b>	<b>Virkt innihaldsefni</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24klst.</sub>, ss eða AUC<sub>0-12klst.</sub>, ss (µg·klst./ml)*</b>
<b>IVA 150 mg á 12 klst. fresti/TEZ 100 mg og ELX 200 mg einu sinni á sólarhring</b>	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
SD: staðalfrávik (standard deviation); C <sub>max</sub> : hámarksþéttni (maximum observed concentration); AUC <sub>ss</sub> : flatarmál undir ferli samanborið við tímaferil við jafnvægi. *AUC <sub>0-24klst.</sub> fyrir ELX og TEZ og AUC <sub>0-12klst.</sub> fyrir IVA			

### Frásög

\*Nýting (absolute bioavailability) ELX þegar það er gefið til inntöku einstaklingum sem ekki eru fastandi er um það bil 80%. ELX frásogast með miðgildi (bil) tímans fram að hámarksþéttni (t<sub>max</sub>) sem nemur um það bil 6 klst. (4 til 12 klst.) en miðgildi (bil) t<sub>max</sub> fyrir TEZ og IVA er um það bil 3 klst. (2 til 4 klst.) og 4 klst. (3 til 6 klst.), talið upp í sömu röð. Útsetning (AUC) ELX eykst um það bil 1,9 til 2,5-falt þegar það er gefið með máltíð sem inniheldur miðlungsmikla fitu samanborið við þegar það er gefið á fastandi maga. Útsetning IVA eykst um það bil 2,5- til 4-falt þegar það er gefið með fiturikum

mat samanborið við þegar það er gefið á fastandi maga, á meðan matur hefur engin áhrif á útsetningu TEZ (sjá kafla 4.2).

Vegna þess að útsetning fyrir ELX var um það bil 20% lægri eftir gjöf IVA/TEZ/ELX kynnis samanborið við IVA/TEZ/ELX töflunnar sem miðað var við eru lyfjaformin ekki talin jafngild.

### Dreifing

Próteinbinding ELX í plasma er > 99% og próteinbinding TEZ í plasma er um það bil 99%, í báðum tilvikum aðallega við albúmin. IVA er um það bil 99% bundið plasmapróteinum, aðallega albúminu en einnig við alfa 1-sýruglýkóprótein og gammaglóbúlín manna. Eftir að sjúklingar með slímseigjusjúkdóm tóku inn IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA var meðalgildi dreifingarrúmmáls ( $\pm$ SD) ELX, TEZ og IVA 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) og 293 l (89,8), talið upp í sömu röð. ELX, TEZ og IVA dreifast (partition) ekki frekar inn í rauð blóðkorn hjá mönnum.

### Umbrot

ELX umbrotnar mikið hjá mönnum, aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5. Eftir að heilbrigðir karlkyns einstaklingar tóku inn stakan 200 mg skammt af  $^{14}$ C-ELX var M23-ELX eina helsta umbrotsefnið í blóðinu. M23-ELX er álíka virkt og ELX og er talið lyfjafræðilega virkt.

TEZ umbrotnar mikið hjá mönnum, aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5. Eftir að heilbrigðir karlkyns einstaklingar tóku inn stakan 100 mg skammt af  $^{14}$ C-TEZ voru M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ þrjú helstu umbrotsefni TEZ í blóði hjá mönnum. M1-TEZ er álíka virkt og TEZ og er talið lyfjafræðilega virkt. M2-TEZ er miklu minna lyfjafræðilega virkt en TEZ eða M1-TEZ og M5-TEZ er ekki talið vera lyfjafræðilega virkt. Annað minniháttar umbrotsefni í blóði, M3-TEZ myndast við beina glúkúróníðtengingu TEZ.

IVA umbrotnar líka mikið hjá mönnum. *In vitro* og *in vivo* gögn sýna að IVA umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5. M1-IVA og M6-IVA eru tvö helstu umbrotsefni IVA hjá mönnum. M1-IVA hefur um það bil einn sjötta af virkni IVAs og er talið lyfjafræðilega virkt. M6-IVA er ekki talið lyfjafræðilega virkt.

Áhrif arfblendinnar arfgerðar CYP3A4\*22 á útsetningu fyrir TEZ, IVA og ELX er sambærileg við áhrif af samhliðagjöf vægs CYP3A4 hemils, sem er ekki klínískt mikilvægt. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta af TEZ, IVA eða ELX. Gert er ráð fyrir að áhrif á sjúklinga með arfhreina arfgerð CYP3A4\*22 séu meiri. Engar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um slíka sjúklinga.

### Brotthvarf

Eftir endurtekna skömmtun hjá einstaklingum sem ekki voru fastandi, var meðalgildi úthreinsunar ( $\pm$ staðalfrávik) ELX, TEZ og IVA við jafnvægi 1,18 (0,29) l/klst., 0,79 (0,10) l/klst. og 10,2 (3,13) l/klst., talið upp í sömu röð. Lokahelmingunartími ELX, TEZ og IVA eftir gjöf á töflum með fastri skammtasamsetningu (fixed-dose combination) af IVA/TEZ/ELX er að meðaltali (staðalfrávik) um það bil 24,7 (4,87) klst., 60,3 (15,7) klst. og 13,1 (2,98) klst., talið upp í sömu röð. Virkur helmingunartími TEZ eftir gjöf á töflum með fastri skammtasamsetningu af IVA/TEZ/ELX er að meðaltali (staðalfrávik) 11,9 (3,79) klst.

Eftir inntöku  $^{14}$ C-ELX eins sér varð brotthvarf ELX að mestu leyti (87,3%) með hægðum, aðallega sem umbrotsefni.

Eftir inntöku  $^{14}$ C-TEZ eins sér, útskildist mestur hluti skammtsins (72%) með hægðum (óbreyttur eða sem M2-TEZ) og um 14% endurheimtist í þvagi (aðallega sem M2-TEZ), sem leiddi til að meðaltali um 86% heildarúrskilnaðar allt að 26 dögum eftir inntöku.

Eftir inntöku  $^{14}$ C-IVA eins sér varð brotthvarf IVA að mestu leyti (87,8%) með hægðum eftir umbrot þess.

Útskilnaður óbreytts lyfs í þvagi fyrir ELX, TEZ og IVA var hverfandi.

### Skert lifrarstarfsemi

ELX eitt og sér eða í samsettri meðferð með TEZ og IVA hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, stig 10-15). Eftir inntöku endurtekinna skammta af ELX, TEZ og IVA í 10 daga varð um það bil 25% aukning á AUC og 12% hækkun á  $C_{max}$  fyrir ELX, 73% aukning á AUC og 70% hækkun á  $C_{max}$  fyrir M23-ELX, 20% aukning á AUC en svipað  $C_{max}$  fyrir TEZ, 22% minnkun á AUC og 20% lækkun á  $C_{max}$  fyrir M1-TEZ, og 1,5-föld aukning á AUC og 10% hækkun á  $C_{max}$  fyrir IVA samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta. Áhrif miðlungsmikið skertrar lifrarstarfsemi á heildarútsetningu (byggt á samanlögðum gildum ELX og umbrotsefnis þess, M23-ELX) voru 36% aukning á AUC og 24% hækkun á  $C_{max}$  samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

#### *Tezacaftor og ivacaftor*

Eftir inntöku endurtekinna skammta af TEZ og IVA í 10 daga varð um það bil 36% aukning á AUC-gildi og 10% hækkun á  $C_{max}$  fyrir TEZ og 1,5-föld aukning á AUC-gildi en svipað  $C_{max}$  fyrir IVA hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta.

#### *Ivacaftor*

Í rannsókn með ivacaftori einu sér kom fram svipað  $C_{max}$  fyrir IVA en um það bil 2,0-föld aukning á  $AUC_{0-\infty}$  fyrir IVA hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta.

### Skert nýrnastarfsemi

ELX eitt sér eða í samsettri meðferð með TEZ og IVA hefur hvorki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi [áætlaður gautkulsúnarhraði (eGFR) minni en 30 ml/mín.] né hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Í rannsókn á lyfjahvörfum sem gerð var hjá mönnum sem fengu ELX, TEZ og IVA var brotthvarf ELX, TEZ og IVA í þvagi í lágmarki (aðeins 0,23%, 13,7% [0,79% sem óbreytt lyf] og 6,6% af heildargeislavirkninni, talið upp í sömu röð).

Á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum hópa (PK) var útsetning fyrir ELX svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (N = 75, eGFR 60 til minni en 90 ml/mín.) og hjá þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi (N = 341, eGFR 90 ml/mín. eða meiri).

Greiningar á lyfjahvörfum hópa sem gerðar voru hjá 817 sjúklingum sem fengu TEZ eitt sér eða í samsettri meðferð með IVA í 2. eða 3. stigs rannsóknum, bentu til þess að vægt skert nýrnastarfsemi (N = 172; eGFR 60 til minni en 90 ml/mín.) og miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi (N = 8; eGFR 30 til minni en 60 ml/mín.), hafði ekki marktæk áhrif á úthreinsun TEZ (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Kyn

Lyfjavarfabreytur ELX (244 karlar samanborið við 174 konur), TEZ og IVA eru svipaðar hjá körlum og konum.

### Kynþáttur

Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir ELX samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hópa hjá hvítum (N = 373) og ekki hvítum (N = 45) sjúklingum. Kynþættirnir sem ekki voru hvítir samanstóðu af 30 svörtum eða afrísk-amerískum sjúklingum, 1 af blönduðum kynþætti og 14 af öðrum kynþætti (engir Asíubúar).

Mjög takmarkaðar lyfjavarfafræðilegar upplýsingar sýna sambærilega útsetningu fyrir TEZ hjá hvítum (N = 652) og ekki hvítum (N = 8) sjúklingum. Kynþættirnir sem ekki voru hvítir samanstóðu af 5 svörtum eða afrísk-amerískum sjúklingum og 3 sjúklingum frá Havaí eða öðrum Kyrrahafseyjum.

Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlögn IVA hjá hvítum (N = 379) og ekki hvítum (N = 29) sjúklingum samkvæmt greiningu á lyfjahlögnum hópa. Kynþættirnir sem ekki voru hvítir samanstóðu af 27 afrísk-amerískum sjúklingum og 2 Asíubúum.

### Aldraðir

Klínískar rannsóknir á IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA tóku ekki til nægilegs fjölda sjúklinga 65 ára og eldri til þess að ákvarða hvort svörun hjá þessum sjúklingum væri frábrugðin svörun hjá yngri fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 4.4).

### Börn

Útsetning fyrir ELX, TEZ og IVA sem fram kom í 3. stigs rannsóknum og ákvörðuð var með greiningum á lyfjahlögnum hópa er sýnd eftir aldurshópi í töflu 12. Útsetning fyrir ELX, TEZ og IVA hjá sjúklingum á aldrinum 2 til yngri en 18 ára er innan þess bils sem komið hefur fram hjá sjúklingum 18 ára og eldri.

<b>Tafla 12. Meðalútsetning (staðalfrávik) fyrir ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ og IVA við jafnvægi eftir aldurshópi og gefnum skammti</b>						
<b>Aldurs-/þyngdar hópur</b>	<b>Skammtur</b>	<b>ELX AUC<sub>0-24klst.,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24klst.,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>	<b>TEZ AUC<sub>0-24klst.,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24klst.,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>	<b>IVA AUC<sub>0-12klst.,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>
Sjúklingar á aldrinum 2 til < 6 ára, 10 kg til < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg einu sinni á hverjum morgni/ TEZ 40 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 80 mg einu sinni á sólarhring og IVA 59,5 mg einu sinni á hverju kvöldi	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Sjúklingar á aldrinum 2 til < 6 ára, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg á 12 klst. fresti/ TEZ 50 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 100 mg einu sinni á sólarhring	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Sjúklingar á aldrinum 6 til < 12 ára, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg á 12 klst. fresti/ TEZ 50 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 100 mg einu sinni á sólarhring	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Sjúklingar á aldrinum 6 til < 12 ára, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg á 12 klst. fresti/ TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 200 mg einu sinni á sólarhring	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)

Sjúklingar á unglingsaldri (12 til < 18 ára) (N = 72)	IVA 150 mg á 12 klst. fresti/ TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 200 mg einu sinni á sólarhring	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Fullorðnir sjúklingar (≥ 18 ára) (N = 179)	IVA 150 mg á 12 klst. fresti/ TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/ ELX 200 mg einu sinni á sólarhring	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: staðalfrávik (standard deviation); AUC <sub>ss</sub> : flatarmál undir ferli samanborið við tímaferil við jafnvægi.						

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Elexacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

#### *Frjósemi og meðganga*

Mörkin um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) hvað varðar frjósemi voru 55 mg/kg/sólarhring (2-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn (MRHD) byggt á samanlögðu AUC fyrir ELX og umbrotsefni þess) hjá karlkyns rottum og 25 mg/kg/sólarhring (4-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanlögðu AUC fyrir ELX og umbrotsefni þess) hjá kvenkyns rottum. Hjá rottum var hrörnun og rýrnun sáðpípla tengd við sæðisfrumnaeklu/sáðleysi og frumuhroða í eistalyppum við skammta sem eru hærri en þolanlegur hámarksskammtur (MTD). Lítil eða væg, tvíhliða hrörnun/rýrnun sáðpípla kom í ljós í eistum hunda sem fengu 14 mg/kg/sólarhring af ELX (15-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanlögðu AUC fyrir ELX og umbrotsefni þess) sem gekk ekki til baka á batatímabilinu, en hafði þó ekki frekari afleiðingar í för með sér. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

ELX var ekki vansköpunarvaldandi hjá rottum við 40 mg/kg/sólarhring og 125 mg/kg/sólarhring hjá kaninum (u.þ.b. 9- og 4-faldur, talið upp í sömu röð, ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanlögðu AUC fyrir ELX og umbrotsefni þess [fyrir rottur] og AUC fyrir ELX [fyrir kanínur]), þar sem niðurstöður tengdar þroska takmarkast við lægri meðalþyngd fósturs við > 25 mg/kg/sólarhring.

ELX fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum.

#### Tezacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. TEZ fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum.

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum rottum sem voru útsettar frá degi 7 til dags 35 eftir got (PND 7-35) komu fram dauðsföll og dauðvona dýr, jafnvel við litla skammta. Niðurstöður voru skammtatengdar og almennt alvarlegri þegar gjöf með tezacaftor hófst fyrr eftir fæðingu. Ekki kom fram eiturverkun í rottum sem útsettar voru frá degi 21 til dags 49 eftir got (PND 21-49) fyrir stærsta skammtinum, sem var um það bil tvöfaldur á við þann sem ætlaður er mönnum. Tezacaftor og umbrotsefni þess, M1-TEZ, eru hvarfefni fyrir P-glýkóproteín. Lægri virknigildi P-glýkóproteíns í heila hjá yngri rottum leiddi til hærri gilda tezacaftors og M1-TEZ í heilanum. Þessar niðurstöður eiga líklega ekki við um viðkomandi hóp barna 2 ára og eldri þar sem tjáningargildi P-glýkóproteíns eru samsvarandi gildum sem koma fram hjá fullorðnum.

### Ivacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

### *Frjósemi og meðganga*

Mörkin um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir frjósemi voru 100 mg/kg/sólahring (5-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn (MRHD) byggt á samanlögðu AUC fyrir IVA og umbrotsefni þess) hjá karlkyns rottum og 100 mg/kg/sólahring (3-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanlögðu AUC fyrir IVA og umbrotsefni þess) hjá kvenkyns rottum.

Í rannsókninni sem gerð var fyrir og eftir got olli IVA lækun á mælikvörðum fyrir lífslíkur og mjólkurmyndun sem og minnkun á þyngd unga. Mörkin um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir lífvænleika og vöxt unga gáfu útsetningu sem var u.þ.b. 3 sinnum altæk útsetning fyrir IVA og umbrotsefnum þess þegar það var gefið fullorðnum einstaklingum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (MRHD). IVA fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum og kaninum.

### *Rannsóknir á ungum dýrum*

Drer kom fram hjá ungum rottum sem fengu skammta af IVA sem var 0,21-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn á grundvelli altækra útsetningar fyrir IVA og umbrotsefni þess frá 7. degi eftir fæðingu til og með 35. degi. Þetta hefur ekki komið fram hjá fósturum kvenkyns rottna sem fengu meðferð með IVA frá 7. degi til 17. dags meðgöngu, ekki hjá 7 vikna gömlum rottuungum sem voru útsettir fyrir IVA með mjólk upp að ákveðnu marki og fram að 20. degi eftir fæðingu, né heldur hjá 3,5 til 5 mánaða gömlum hundum sem fengu meðferð með IVA. Hugsanlegt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

### Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta samsettrar meðferðar hjá rottum og hundum sem fólu í sér samhliðagjöf ELX, TEZ og IVA til þess að meta hugsanlegar samlegðar og/eða samverkandi eiturverkanir sýndu engar óvæntar eiturverkanir eða milliverkanir. Ekki hefur verið lagt mat á hugsanlegar samverkandi eiturverkanir á æxlun karldýra.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Vatnsfrí kísilkvoða (E551)  
Natríumkroskarmellósi (E468)  
Hýprómellósi (E464)  
Hýprómellósaasetat súkkínat  
Laktósaeinhýdrat  
Magnesíumsterat (E470b)  
Mannítól (E421)  
Natríumlárylsúlfat (E487)  
Súkralósi (E955)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

Sýnt hefur verið fram á að blandan er stöðug í eina klukkustund eftir blöndun.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Áprentaður skammtapoki úr samlímdu tvíása stefnubundnu pólýetýlenteraþalati/pólýetýleni/álþynnu/pólýetýleni (BOPET/PE/álþynnu/PE).

Pakkningastærð með 28 skammtapokum (4 vikuhulstur, sem innihalda 7 skammtapoka hvert).

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1468/003

EU/1/20/1468/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. ágúst 2020

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Bretland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
  - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<b>Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES):</b> Til þess að greina frekar langtímaverkun hjá börnum með slímseigjusjúkdóm (CF) sem eru arfblendin m.t.t. <i>F508del</i> og eru á aldrinum 2 til 5 ára, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr langtímarannsókn á verkun sem byggir á skrá, þar sem versnun sjúkdóms hjá börnum með slímseigjusjúkdóm sem eru arfblendin m.t.t. <i>F508del-CFTR</i> og eru á aldrinum 2 til 5 ára þegar Kaftrio meðferð er hafin er borin saman við versnun sjúkdóms hjá þöruðum samhlíða undirhópi barna með slímseigjusjúkdóm sem hafa aldrei fengið meðferð með Kaftrio, auk sögulegs langsníðsundirhóps, samkvæmt samþykktri rannsóknaráætlun.	Fullbúinni rannsóknaráætlun skilað fyrir júní 2024  Skráningu lokið fyrir desember 2024  Skiladagur lokaskýrslu 31. desember 2029

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmhúðaðar töflur  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor og 50 mg elexacaftor.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Takið töflurnar með fituríkum mat.

Hefja má töku Kaftrio á hvaða vikudegi sem er.

Opnið

Stingið inn flipanum hér fyrir neðan til að loka

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1468/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaftrio 37,5/25/50 töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**ÞYNNUSPJALD**

**1. HEITI LYFS**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmhúðaðar töflur  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor og 50 mg elexacaftor.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Takið töflurnar með fituríkum mat.

Hefja má töku Kaftrio á hvaða vikudegi sem er.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1468/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

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

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vertex

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmhúðaðar töflur  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor og 100 mg elexacaftor.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Takið töflurnar með fituríkum mat.

Hefja má töku Kaftrio á hvaða vikudegi sem er.

Opnið

Stingið inn flipanum hér fyrir neðan til að loka

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1468/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaftrio 75/50/100 töflur

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### ÞYNNUSPJALD

#### 1. HEITI LYFS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmhúðaðar töflur  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor og 100 mg elexacaftor.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Takið töflurnar með fituríkum mat.

Hefja má töku Kaftrio á hvaða vikudegi sem er.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1468/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

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

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vertex

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA

#### 1. HEITI LYFS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kyrni í skammtapoka  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki af kyrni inniheldur 75 mg af ivacaftori, 50 mg af tezacaftori og 100 mg af elexacaftori.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

28 skammtapokar

4 aðskilin hulstur með 7 skammtapokum í hverju hulstri

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Blandið öllu innihaldi skammtapoka saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva, viðeigandi fyrir viðkomandi aldur, við stofuhita eða lægri hita og takið inn alla blönduna.

Notið innan einnar klukkustundar eftir blöndun, rétt fyrir eða eftir fituríka máltíð eða millibita.

Lyftið hér til að opna

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.



**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1468/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kyrni

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIUMBÚÐUM

### HULSTUR FYRIR SKAMMTAPOKA

#### 1. HEITI LYFS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kyrni í skammtapoka  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki af kyrni inniheldur 75 mg af ivacaftori, 50 mg af tezacaftori og 100 mg af elexacaftori.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

7 skammtapokar

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Blandið öllu innihaldi skammtapoka saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva, viðeigandi fyrir viðkomandi aldur, við stofuhita eða lægri hita og takið inn alla blönduna.

Notið innan einnar klukkustundar eftir blöndun, rétt fyrir eða eftir fituríka máltíð eða millibita.

Notið skammtana fyrir alla 7 dagana áður en byrjað er á nýju hulstri.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1468/004

**13. LOTUNÚMER**

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**SKAMMTAPOKAR**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kynni  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNÐ**

Vertex Pharmaceuticals

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA

#### 1. HEITI LYFS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg kyrni í skammtapoka  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki af kyrni inniheldur 60 mg af ivacaftori, 40 mg af tezacaftori og 80 mg af elexacaftori.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

28 skammtapokar

4 aðskilin hulstur með 7 skammtapokum í hverju hulstri

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Blandið öllu innihaldi skammtapoka saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva, viðeigandi fyrir viðkomandi aldur, við stofuhita eða lægri hita og takið inn alla blönduna.

Notið innan einnar klukkustundar eftir blöndun, rétt fyrir eða eftir fituríka máltíð eða millibita.

Lyftið hér til að opna

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1468/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg kyrni

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIUMBÚÐUM**

### **HULSTUR FYRIR SKAMMTAPOKA**

#### **1. HEITI LYFS**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg kyrni í skammtapoka  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

#### **2. VIRK(T) EFNI**

Hver skammtapoki af kyrni inniheldur 60 mg af ivacaftori, 40 mg af tezacaftori og 80 mg af elexacaftori.

#### **3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Kyrni í skammtapoka

7 skammtapokar

#### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Blandið öllu innihaldi skammtapoka saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva, viðeigandi fyrir viðkomandi aldur, við stofuhita eða lægri hita og takið inn alla blönduna.

Notið innan einnar klukkustundar eftir blöndun, rétt fyrir eða eftir fituríka máltíð eða millibita.

Notið skammtana fyrir alla 7 dagana áður en byrjað er á nýju hulstri.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

#### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1468/003

**13. LOTUNÚMER**

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**SKAMMTAPOKAR**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Kafrio 60 mg/40 mg/80 mg kyrni  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAD**

Vertex Pharmaceuticals

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur**  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Kaftrio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kaftrio
3. Hvernig nota á Kaftrio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kaftrio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Kaftrio og við hverju það er notað

**Kaftrio inniheldur þrjú virk efni:** ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor. Lyfið hjálpar frumum í lungunum að vinna betur hjá sumum sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Slímseigjusjúkdómur er arfgengur sjúkdómur sem veldur því að lungun og meltingarfærin geta stíflast af þykku, límkenndu slími.

Kaftrio tekið með ivacaftori er ætlað **sjúklingum 6 ára og eldri sem hafa slímseigjusjúkdóm með a.m.k. kosti eina F508del stökkbreytingu** á *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) geninu. Kaftrio er ætlað til langtíma meðferðar.

Kaftrio verkar á prótein sem kallast *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Próteinið er skemmt hjá sumum einstaklingum með slímseigjusjúkdóm ef þeir hafa stökkbreytingu á *CFTR* geninu.

**Kaftrio er venjulega tekið með öðru lyfi,** ivacaftori. Ivacaftor eykur verkun próteinsins, en tezacaftor og elexacaftor auka magn próteinsins á frumuyfirborðinu.

Kaftrio (tekið ásamt ivacaftori) hjálpar þér að anda með því að bæta lungnastarfsemina. Þú gætir einnig tekið eftir því að þú veikist ekki eins oft, eða að það er auðveldara að þyngjast.

## 2. Áður en byrjað er að nota Kaftrio

### Ekki má nota Kaftrio

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ivacaftori, tezacaftori, elexacaftori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ræddu við lækinn og ekki taka töflurnar ef þetta á við um þig.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

- **Ræddu við lækinn ef þú ert með** eða hefur einhvern tíma verið með **lifrarsjúkdóm**. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn.
- Læknirinn mun láta gera **blóðrannsóknir til þess að fylgjast með lifrarstarfsemi**ni áður en meðferð með Kaftrio hefst og meðan á henni stendur, sérstaklega ef blóðrannsóknir hafa áður sýnt hækkuð gildi lifrarensíma. Lifrarensím í blóði geta hækkað hjá sjúklingum sem fá meðferð með Kaftrio.

**Láttu lækinn vita án tafar** ef þú ert með einhver einkenni um lifrarsjúkdóm. Þau eru talin upp í kafla 4.

- Tilkynnt hefur verið um þunglyndi (þar með talið sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Kaftrio, sem yfirleitt kom fram innan þriggja mánaða frá því að meðferð hófst. Ræddu við lækinn án tafar ef þú (eða einhver sem tekur lyfið) fær einhver af eftirfarandi einkennum sem geta verið einkenni um þunglyndi: depurð eða breytt skaplyndi, kvíða, tilfinningalega vanlíðan eða sjálfsskaða- eða sjálfsvígshugsanir.
- **Ræddu við lækinn ef þú ert með** eða ef þú hefur einhvern tíma verið með **nýrnasjúkdóm**.
- **Ræddu við lækinn** áður en þú byrjar á meðferð með Kaftrio ef þú hefur fengið **liffæraígræðslu**.
- **Ræddu við lækinn** ef þú notar hormónagetnaðarvörn, til dæmis konur sem nota getnaðarvarnarpilluna. Þetta getur þýtt að þú sért líklegri til að fá útbrot á meðan þú tekur Kaftrio.
- **Læknirinn framkvæmir ef til vill augnskoðanir** áður en meðferð með Kaftrio hefst og meðan á henni stendur. Ský á augasteini (drer) án nokkurra áhrifa á sjón hefur komið fyrir hjá sumum börnum og unglingum sem fengu þessa meðferð.

### Börn yngri en 6 ára

Lyfið má ekki gefa börnum yngri en 6 ára, vegna þess að ekki er þekkt hvort Kaftrio töflur eru öruggar eða hafa verkun hjá þessum aldurshópi.

### Notkun annarra lyfja samhliða Kaftrio

**Látið lækinn eða lyfjafræðing** vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á það hvernig Kaftrio virkar, eða geta aukið líkurnar á aukaverkunum. Sérstaklega skaltu láta lækinn vita ef þú tekur einhver af lyfjunum sem talin eru upp hér fyrir neðan. Læknirinn gæti breytt skammti einhvers lyfs ef þú ert að taka einhver þessara lyfja.

- **Sveppasýkingalyf** (notuð til meðferðar við sveppasýkingum). Það eru m.a. flúkónazól, ítrakónazól, ketókonazól, posakonazól og voríkonazól.
- **Sýklalyf** (notuð til meðferðar við bakteríusýkingum). Það eru m.a. claritromýcin, erýtromýcin, rífampicín, rífabútín og telitromýcin.
- **Flogastillandi lyf** (notuð til meðferðar við flogakrömpum eða flogum). Þetta eru m.a. karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtóín.
- **Jurtalyf**. Það eru m.a. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).
- **Önæmisbælandi lyf** (notuð eftir liffæraígræðslu). Það eru m.a. cíklósporín, everólímus, sírólímus og takrólímus.
- **Hjartaglykósíð** (notuð til meðferðar við tilteknum hjartasjúkdómum). Það er m.a. dígoxín.

- **Segavarnarlyf** (notuð til að koma í veg fyrir blóðtappa). Það er m.a. warfarín.
- **Lyf við sykursýki.** Það eru m.a. glimepíríð, glipízíð, glýbúríð, nateglíníð og repaglíníð.
- **Lyf til að lækka kólesteról í blóði.** Það eru m.a. pitavastatín og rosuvastatín.
- **Lyf til að lækka blóðþrýsting.** Það eru m.a. verapamíl.

### Notkun Kaftrio með mat eða drykk

Forðast skal mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð stendur þar sem þessir ávextir geta aukið við aukaverkanir Kaftrio með því að auka magn Kaftrio í líkamanum.

### Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð **skal leita ráða hjá læknum.**
  - **Meðganga:** Það gæti verið betra að forðast að nota þetta lyf á meðgöngu. Læknirinn getur aðstoðað þig við að ákveða hvað sé best fyrir þig og barnið.
  - **Brjóstgjöf:** Ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor skiljast út í brjóstamjól. Læknirinn mun íhuga ávinning af brjóstgjöfinni fyrir barnið og ávinning af meðferðinni fyrir þig til að hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að hætta brjóstgjöf eða hætta á meðferðinni.

### Akstur og notkun véla

Kaftrio getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli áttu ekki að aka, hjóla eða nota vélar nema þú finnur ekki fyrir þessum áhrifum.

### Kaftrio inniheldur natríum

**Lyfið inniheldur** minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Kaftrio

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn mun ákvarða réttan skammt fyrir þig.

Kaftrio er venjulega tekið með ivacaftori.

### Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga 6 ára og eldri

Aldur	Þyngd	Morgunskammtur	Kvöldskammtur
6 til < 12 ára	< 30 kg	Tvær ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg töflur	Ein ivacaftor 75 mg tafla
6 til < 12 ára	≥ 30 kg	Tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg töflur	Ein ivacaftor 150 mg tafla
12 ára og eldri	-	Tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg töflur	Ein ivacaftor 150 mg tafla

Taktu morgun- og kvöldtöflurnar með um það bil 12 klukkustunda millibili.

Töflurnar eru til inntöku.

**Taktu bæði Kaftrio og ivacaftor töflurnar með fiturikum mat.** Máltíðir og millibitar sem innihalda fitu eru meðal annars matur sem er eldaður með smjöri eða olíu og matur sem inniheldur egg. Annar fituríkur matur er:

- Ostur, nýmjólk, mjólkurvörur úr nýmjólk, jógúrt, súkkulaði
- Kjöt, feitur fiskur
- Avókadó, kjúklingabaunamauk (hummus), vörur úr soja (tófú)
- Hnetur, orkustangir eða drykkir sem innihalda fitu.

Forðastu mat og drykk sem inniheldur greipaldin á meðan þú tekur Kaftrio. Frekari upplýsingar má finna í *Notkun Kaftrio með mat eða drykk* í kafla 2.

**Kyngdu töflunum í heilu lagi.** Ekki tryggja, mylja eða brjóta töfluna áður en þú kyngir henni.

Þú verður að halda áfram að nota öll önnur lyf sem þú notar, nema lækurinn segi þér að hætta notkun þeirra.

**Ef þú ert með lifrarsjúkdóm,** annaðhvort miðlungsmikinn eða mjög mikinn, gæti lækurinn þurft að minnka skammtinn af töflunum eða ákveðið að hætta meðferð með Kaftrio. Sjá einnig *Varnaðarorð og varúðarreglur* í kafla 2.

**Ef tekinn er stærri skammtur af Kaftrio en mælt er fyrir um**

**Hafðu samband við lækurinn eða lyfjafræðing** til að fá ráðgjöf. Ef mögulegt er skaltu taka lyfið og þennan fylgiseðil með þér. Þú gætir fengið aukaverkanir, þ.á m. þær sem nefndar eru í kafla 4 hér fyrir neðan.

**Ef gleymist að taka Kaftrio**

Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu reikna út hversu langt er síðan þú áttir að taka skammtinn sem gleymdist.

- **Ef minna en 6 klst.** eru liðnar frá því að skammtur gleymdist, annað hvort að morgni eða kvöldi, skaltu taka töfluna/töflurnar sem gleymdist strax og þú manst eftir því. Taktu síðan næstu töflu á venjulegum tíma.
- **Ef meira en 6 klst.** eru liðnar:
  - **Ef þú gleymdir morgunskammti** af Kaftrio skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ekki taka kvöldskammtinn af ivacaftor. Taktu næsta morgunskammt á venjulegum tíma.
  - **Ef þú gleymdir kvöldskammti** af ivacaftor skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist. Bíddu fram á næsta dag og taktu morgunsskammtinn af Kaftrio töflum eins og venjulega.

**Ekki á að** tvöfalda skammt til að bæta upp töflur sem gleymst hefur að taka.

**Ef hætt er að nota Kaftrio**

Lækurinn segir þér hve lengi þú þarft að halda áfram að taka Kaftrio. Mikilvægt er að taka lyfið reglulega. Ekki gera breytingar á því nema lækurinn ráðleggi þér það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Alvarlegar aukaverkanir**

**Hugsanleg einkenni lifrarsjúkdóms**

**Lifrarskemmdir og versnun á lifrarstarfsemi** hjá einstaklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Versnun á lifrarstarfsemi getur verið alvarleg og gæti krafist ígræðslu.

Hækkuð gildi lifrarsímna í blóði eru algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftirfarandi einkenni geta bent til lifrarsjúkdóms:

- Verkur eða óþægindi hægra megin í efri hluta kviðar
- Gulnun húðar eða hvítunnar í augunum
- Lystarleysi
- Ógleði eða uppköst
- Dökkt þvag

**Þunglyndi.** Einkenni þess eru meðal annars depurð eða breytt skaplyndi, kvíði, tilfinningaleg vanlíðan.

**Láttu lækninn vita án tafar** ef þú ert með einhver af þessum einkennum.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Útbrot (algengari hjá konum en körlum)

**Láttu lækninn vita án tafar** ef þú tekur eftir útbrotum

**Aðrar aukaverkanir sem hafa komið fyrir af Kaftrio:**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur
- Sundl
- Sýking í efri hluta öndunarveggar (kvef)
- Verkur í munnkoki (særindi í hálsi)
- Nefstífla
- Maga- eða kviðverkur
- Niðurgangur
- Aukin lifrarendím (merki um álag á lifur)
- Breyting á tegund baktería í slími
- Aukinn kreatínfosfókínasi (merki um niðurbrot vöðva) í blóðprufum

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Flensa
- Óeðlileg öndun (mæði eða öndunarerfiðleikar)
- Lágur blóðsykur (blóðsykursfall)
- Nefrennsli
- Skútakvillar (skútastífla)
- Roði eða eymsli í hálsi
- Eyrnakvillar: verkur eða óþægindi í eyrum, eyrnasuð, bólgin hljóðhimna
- jafnvægistruflun (sjúkdómur í innra eyra)
- Loft (vindgangur)
- Bólur (þrymlabólur)
- Kláði í húð
- Fyrirferð í brjósti
- Ógleði

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Kvillar í brjóstum og geirvörtum: bólga, verkur
- Brjóstastækkun hjá körlum
- Hækkun á blóðþrýstingi
- Öngljóð
- Stífluð eyru (eyrnastífla)

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Skemmdir á lifur (lifarskaði)
- Hækkuð bilirubínmæling (blóðprufa til að meta lifrarstarfsemi)

**Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá unglíngum**

Aukaverkanir hjá unglíngum eru svipaðar og hjá fullorðnum.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Kaftrio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni og á þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Kaftrio inniheldur

- Virku innihaldsefni eru ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor.

#### Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 37,5 mg af ivacaftori, 25 mg af tezacaftori og 50 mg af elexacaftori.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af ivacaftori, 50 mg af tezacaftori og 100 mg af elexacaftori.

- Önnur innihaldsefni eru:
  - Töflukjarni: Hýprómellósi (E464), hýprómellósaasetat súkkínat, natríumlárylsúlfat (E487), natríumkroskarmellósi (E468), örkristallaður sellulósi (E460(i)) og magnesíumsterat (E470b).
  - Filmuhúð: Hýprómellósi (E464), hýdroxýprópýlsellulósi (E463), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

Sjá mikilvægar upplýsingar um innihald Kaftrio í lok kafla 2.

### Lýsing á útliti Kaftrio og pakkningastærðir

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósappelsínugular, hylkisлага töflur með „T50“ stimpluðu á aðra hliðina en sléttar á hinni hliðinni.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular, hylkisлага töflur með „T100“ stimpluðu á aðra hliðina en sléttar á hinni hliðinni.

Kaftrio er fánlegt í pakkningastærðum með 56 töflum (4 þynnuspjöld, hvert með 14 töflum).

### Markaðsleyfishafi

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland  
Sími: +353 (0)1 761 7299

### Framleiðandi

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



Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland BT63 5UA  
Bretland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg kyrni í skammtapoka**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kyrni í skammtapoka**  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa barninu lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis barnsins eða lyfjafraðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni og hjá barninu sé að ræða.
- Látið lækni barnsins eða lyfjafraðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Kaftrio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa barninu Kaftrio
3. Hvernig nota á Kaftrio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kaftrio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Kaftrio og við hverju það er notað

**Kaftrio inniheldur þrjú virk efni:** ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor. Lyfið hjálpar frumum í lungunum að vinna betur hjá sumum sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Slímseigjusjúkdómur er arfgengur sjúkdómur sem veldur því að lungun og meltingarfærin geta stíflast af þykku, límkenndu slími.

Kaftrio tekið með ivacaftori er ætlað **sjúklingum 2 ára til yngri en 6 ára sem hafa slímseigjusjúkdóm með a.m.k. kosti eina F508del stökkbreytingu á CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) geninu.** Kaftrio er ætlað til langtíma meðferðar.

Kaftrio verkar á prótein sem kallast CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Próteinið er skemmt hjá sumum einstaklingum með slímseigjusjúkdóm ef þeir hafa stökkbreytingu á CFTR geninu.

**Kaftrio er venjulega tekið með öðru lyfi,** ivacaftori. Ivacaftor eykur verkun próteinsins, en tezacaftor og elexacaftor auka magn próteinsins á frumuyfirborðinu.

Kaftrio (tekið ásamt ivacaftori) hjálpar barninu að anda með því að bæta lungnastarfsemi þess. Þú gætir einnig tekið eftir því að barnið veikist ekki eins oft, eða að það er auðveldara fyrir barnið að þyngjast.

## 2. Áður en byrjað er að gefa barninu Kaftrio

### Ekki má gefa barninu Kaftrio

- ef barnið er með ofnæmi fyrir ivacaftori, tezacaftori, elexacaftori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ræddu við lækni barnsins og ekki gefa barninu lyfið ef þetta á við um það.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

- Ræddu við lækni barnsins ef barnið er með eða hefur einhvern tíma verið með **lifrarsjúkdóm**. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn fyrir barnið.
- Læknirinn mun láta gera **blóðrannsóknir til þess að fylgjast með lifrarstarfsemi barnsins** áður en meðferð með Kaftrio hefst og meðan á henni stendur, sérstaklega ef blóðrannsóknir barnsins hafa áður sýnt hækkun gildi lifrarendsímanna. Lifrarendsím í blóði geta hækkað hjá sjúklingum sem fá meðferð með Kaftrio.

**Láttu lækninn vita án tafar** ef barnið er með einhver einkenni um lifrarsjúkdóm. Þau eru talin upp í kafla 4.

Tilkynnt hefur verið um þunglyndi (þar með talið sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Kaftrio, sem yfirleitt kom fram innan þriggja mánaða frá því að meðferð hófst.

- Ræddu við lækninn án tafar ef barnið fær einhver af eftirfarandi einkennum sem geta verið einkenni um þunglyndi: depurð eða breytt skaplyndi, kvíða, tilfinningalega vanlíðan eða sjálfsskaða- eða sjálfsvígshugsanir.
- Ræddu við lækni barnsins ef barnið er með eða barnið hefur einhvern tíma verið með **nýrnasjúkdóm**.
- Ræddu við lækni barnsins áður en barnið byrjar á meðferð með Kaftrio ef barnið hefur fengið **líffæraígræðslu**.
- Læknir barnsins framkvæmir ef til vill **augnskoðanir** áður en meðferð með Kaftrio hefst og meðan á henni stendur. Ský á augasteini (drer) án nokkurra áhrifa á sjón hefur komið fyrir hjá sumum börnum og unglíngum sem fengu þessa meðferð.

### Börn yngri en 2 ára

Kaftrio kynni má ekki gefa börnum yngri en 2 ára, vegna þess að ekki er þekkt hvort Kaftrio kynni er öruggt eða hefur verkun hjá þessum aldurshópi.

### Notkun annarra lyfja samhliða Kaftrio

**Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing** vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á það hvernig Kaftrio virkar, eða geta aukið líkurnar á aukaverkunum. Sérstaklega skaltu láta lækni barnsins vita ef barnið tekur einhver af lyfjunum sem talin eru upp hér fyrir neðan. Læknir barnsins gæti breytt skammti einhvers lyfs ef barnið er að taka einhver þessara lyfja.

- **Sveppasýkingalyf** (notuð til meðferðar við sveppasýkingum). Það eru m.a. flúkónazól, ítrakónazól, ketókonazól, posakonazól og vorikonazól.
- **Sýklalyf** (notuð til meðferðar við bakteríusýkingum). Það eru m.a. claritromýcin, erytromýcin, rifampicín, rifabútín og telitromýcin.
- **Flogastillandi lyf** (notuð til meðferðar við flogakrömpum eða flogum). Þetta eru m.a. karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtóín.
- **Jurtalyf**. Það eru m.a. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).
- **Ónæmisbælandi lyf** (notuð eftir líffæraígræðslu). Það eru m.a. cíklósporín, everólímus, sírólímus og takrólímus.
- **Hjartaglykósíð** (notuð til meðferðar við tilteknum hjartasjúkdómum). Það er m.a. dígoxín.
- **Segavarnarlyf** (notuð til að koma í veg fyrir blóðtappa). Það er m.a. warfarín.

- **Lyf við sykursýki.** Það eru m.a. glimepíríð, glipizíð, glýbúríð, nateglíníð og repaglíníð.
- **Lyf til að lækka kólesteról í blóði.** Það eru m.a. pitavastatín og rosuvastatín.
- **Lyf til að lækka blóðþrýsting.** Það eru m.a. verapamíl.

#### Notkun Kaftrio með mat eða drykk

Forðast skal að gefa barninu mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð stendur þar sem þessir ávextir geta aukið við aukaverkanir Kaftrio með því að auka magn Kaftrio í líkama barnsins.

#### Akstur og notkun véla

Kaftrio getur valdið sundli hjá barninu. Ef barnið finnur fyrir sundli er mælt með því að barnið sé ekki að hjóla eða gera eitthvað annað sem krefst fullrar athygli þess.

#### Kaftrio kyrni inniheldur laktósa og natríum

Ef staðfest hefur verið að barnið hafi óþol fyrir sumum sykurtegundum, skal hafa samband við lækni barnsins áður en barnið tekur lyfið inn.

**Lyfið inniheldur** minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Kaftrio

Notið lyfið alltaf eins og lækni barnsins eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi.

Læknir barnsins mun ákvarða réttan skammt fyrir barnið. Barnið verður að halda áfram að nota öll önnur lyf, nema lækniinn segi að það eigi að hætta að nota eitthvert þeirra.

Kaftrio er venjulega tekið með ivacaftori.

#### Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga 2 til yngri en 6 ára

Aldur	Þyngd	Morgunskammtur	Kvöldskammtur
2 til yngri en 6 ára	10 kg til < 14 kg	Einn skammtapoki af ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg kyrni	Einn skammtapoki af ivacaftor 59,5 mg kyrni
	≥ 14 kg	Einn skammtapoki af ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg kyrni	Einn skammtapoki af ivacaftor 75 mg kyrni

Gefðu barninu morgun- og kvöldskammtana með um það bil 12 klukkustunda millibili.

Kyrnið er til inntöku.

#### Undirbúningur Kaftrio kyrnis:

- Haltu skammtapokanum þannig að línan sem sýnir hvar á að klippa eftir sé efst.
- Hristu skammtapokann varlega til að Kaftrio kyrnið setjist neðst í pokann.
- Rífdðu eða klipptu eftir línunni til að opna skammtapokann.
- Helltu öllu Kaftrio kyrninu úr skammtapokanum ásamt 1 teskeið (5 ml) af mjúkum mat eða vökva í lítið ílát (svo sem tóma skál).
  - Maturinn eða vökvinn á að vera við stofuhita eða lægri hita.
  - Dæmi um mjúkan mat eða vökva eru maukaðir ávextir, bragðbætt jógúrt eða búðingur og mjólk eða ávaxtasafi.
- Blandaðu Kaftrio kyrninu saman við matinn eða vökvann.

Gefðu Kaftrio innan 1 klukkustundar eftir blöndun. Gakktu úr skugga um að allt lyfið sé tekið inn.

**Gefðu bæði Kaftrio og ivacaftor skammtana með fiturikum mat.** Máltíðir og millibitar sem innihalda fitu eru meðal annars matur sem er eldaður með smjöri eða olíu og matur sem inniheldur egg. Annar fituríkur matur er:

- Ostur, nýmjólk, mjólkurvörur úr nýmjólk, jógúrt, súkkulaði
- Kjöt, feitur fiskur
- Avókadó, kjúklingabaunamauk (hummus), vörur úr soja (tófú)
- Hnetur, orkustangir eða drykkir sem innihalda fitu.

Forðastu að gefa barninu mat og drykk sem inniheldur greipaldin á meðan barnið tekur Kaftrio. Frekari upplýsingar má finna í *Notkun Kaftrio með mat eða drykk* í kafla 2.

**Ef barnið er með lifrarsjúkdóm,** annaðhvort miðlungsmikinn eða mjög mikinn, gæti læknir barnsins þurft að minnka skammtinn af lyfi barnsins eða ákveðið að hætta meðferð með Kaftrio. Sjá einnig *Varnaðarorð og varúðarreglur* í kafla 2.

**Ef barnið tekur stærri skammt af Kaftrio en mælt er fyrir um**

**Hafðu samband við lækni barnsins eða lyfjafræðing** til að fá ráðgjöf. Ef mögulegt er skaltu taka lyf barnsins og þennan fylgiseðil með þér. Barnið gæti fengið aukaverkanir, þ.á m. þær sem nefndar eru í kafla 4 hér fyrir neðan.

**Ef gleymist að gefa barninu Kaftrio**

Ef þú gleymir að gefa barninu skammt, skaltu reikna út hversu langt er síðan barnið átti að taka skammtinn sem gleymdist.

- **Ef minna en 6 klst.** eru liðnar frá því að skammtur gleymdist, annað hvort að morgni eða kvöldi, skaltu gefa skammtinn sem gleymdist strax og þú manst eftir því. Gefðu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- **Ef meira en 6 klst.** eru liðnar:
  - **Ef þú gleymdir að gefa barninu morgunskammt** af Kaftrio skaltu gefa hann um leið og þú manst eftir því. Ekki gefa kvöldskammtinn af ivacaftor. Gefðu næsta morgunskammt á venjulegum tíma.
  - **Ef þú gleymdir að gefa barninu kvöldskammt** af ivacaftor skaltu ekki gefa skammtinn sem gleymdist. Bíddu fram á næsta dag og gefðu morgunsskammtinn af Kaftrio eins og venjulega.

**Ekki á að** tvöfalda skammt til að bæta upp skammta sem gleymst hefur að taka.

**Ef hætt er að gefa barninu Kaftrio**

Gefðu barninu Kaftrio svo lengi sem læknir barnsins ráðleggur. Ekki hætta að gefa lyfið nema læknir barnsins ráðleggi þér að gera það.

Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Alvarlegar aukaverkanir**

**Hugsanleg einkenni lifrarsjúkdóms**

**Lifrarskemmdir og versnun á lifrarstarfsemi** hjá einstaklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Versnun á lifrarstarfsemi getur verið alvarleg og gæti krafist ígræðslu.

Hækkun gildi lifrarensíma í blóði eru algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftirfarandi einkenni geta bent til lifrarsjúkdóms:

- Verkur eða óþægindi hægra megin í efri hluta kviðar
- Gulnun húðar eða hvítunnar í augunum
- Lystarleysi
- Ógleði eða uppköst
- Dökkt þvag

**Punglyndi.** Einkenni þess eru meðal annars depurð eða breytt skaplyndi, kvíði, tilfinningaleg vanlíðan.

**Láttu lækni barnsins vita án tafar** ef barnið er með einhver af þessum einkennum.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Útbrot (algengari hjá konum en körlum)

**Láttu lækni barnsins vita án tafar** ef þú tekur eftir útbrotum

**Aðrar aukaverkanir sem hafa komið fyrir af Kaftrio:**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur
- Sundl
- Sýking í efri hluta öndunarveggar (kvef)
- Verkur í munnkoki (særindi í hálsi)
- Nefstífla
- Maga- eða kviðverkur
- Niðurgangur
- Aukin lifrarendím (merki um álag á lifur)
- Breyting á tegund baktería í slími
- Aukinn kreatínfosfókínasi (merki um niðurbrot vöðva) í blóðprufum

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Flensa
- Óeðlileg öndun (mæði eða öndunarerfiðleikar)
- Lágur blóðsykur (blóðsykursfall)
- Nefrennsli
- Skútakvillar (skútaskífla)
- Roði eða eymsli í hálsi
- Eyrnakvillar: verkur eða óþægindi í eyrum, eyrnasuð, bólgin hljóðhimna
- jafnvægistruflun (sjúkdómur í innra eyra)
- Loft (vindgangur)
- Bólur (þrymlabólur)
- Kláði í húð
- Fyrirferð í brjósti
- Ógleði

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Kvillar í brjóstum og geirvörtum: bólga, verkur
- Brjóstastækkun hjá körlum
- Hækkun á blóðþrýstingi
- Öngljóð
- Stífluð eyru (eyrnastífla)

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Skemmdir á lifur (lifarskaði)
- Hækkun bilirubínþéttun (blóðprufa til að mæla lifrarstarfsemi)

**Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá unglíngum**

Aukaverkanir hjá unglíngum eru svipaðar og hjá fullorðnum.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir sem barnið fær. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Kaftrio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni og skammtapokanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Kaftrio inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor.

#### Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg kyrni

Hver skammtapoki inniheldur 60 mg af ivacaftori, 40 mg af tezacaftori og 80 mg af elexacaftori.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kyrni

Hver skammtapoki inniheldur 75 mg af ivacaftori, 50 mg af tezacaftori og 100 mg af elexacaftori.

- Önnur innihaldsefni eru: vatnsfrí kísilkvoða (E551), natríumkroskarmellósi (E468), hýprómellósi (E464), hýprómellósaasetat súkkínat, laktósaacínhydrat, magnesíumsterat (E470b), mannítól (E421), natríumlarýlsúlfat (E487) og súkralósi (E955).

Sjá mikilvægar upplýsingar um innihald Kaftrio í lok kafla 2.

### Lýsing á útliti Kaftrio og pakkningastærðir

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg kyrni er hvítt eða beinhvítt, kyrni með sætuefni, án bragðefna í innsigliðum skammtapoka.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kyrni er hvítt eða beinhvítt, kyrni með sætuefni, án bragðefna í innsigliðum skammtapoka.

Kaftrio er fáanlegt í pakkningastærðum með 28 skammtapokum (4 vikuhulstur, hvert með 7 skammtapokum).

### Markaðsleyfishafi

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Írland  
Sími: +353 (0)1 761 7299

**Framleiðandi**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland BT63 5UA  
Bretland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Tηλ/Рuh:  
+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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.serlyfjaskra.is>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.