

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 37,5 mg ivakaftor, 25 mg tezakaftor och 50 mg elexakaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmdragerade tabletter

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

Ljusorange kapselformad tablett, präglad med "T50" på ena sidan och omärkt på den andra (mått 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kaftrio-tabletter är avsedda för en kombinationsregim med ivakaftor för behandling av cystisk fibros (CF) hos patienter 6 år och äldre som har minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Övervakning av transaminaser (ALAT och ASAT) och totalt bilirubin rekommenderas hos alla patienter innan insättning av behandling, var 3:e månad under det första året av behandlingen och

därefter en gång per år. För patienter med en anamnes på leversjukdom eller transaminasförhöjningar ska mer frekvent övervakning övervägas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna och barn som är 6 år och äldre ska doseras enligt tabell 1.

Ålder	Vikt	Morgondos	Kvällsdos
6 till < 12 år	< 30 kg	Två ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexakaftor 50 mg-tabletter	En ivakaftor 75 mg-tablett
6 till < 12 år	≥ 30 kg	Två ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg-tabletter	En ivakaftor 150 mg-tablett
12 år och äldre		Två ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg-tabletter	En ivakaftor 150 mg-tablett

Morgon- och kvällsdosen ska tas med cirka 12 timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett (se Administreringsätt).

Glömd dos

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

Om mer än 6 timmar har förflutit sedan:

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

Morgon- och kvällsdoserna ska inte tas vid samma tidpunkt.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Vid samtidig administrering av måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. flukonazol, erytromycin och verapamil) eller starka CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin och klaritromycin) ska dosen minskas enligt tabell 2 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Ålder	Vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
6 till < 12 år	<30 kg	Växla varje dag: <ul style="list-style-type: none"> • Två ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexakaftor 50 mg-tabletter (IVA/TEZ/ELX) den första dagen • En ivakaftor 75 mg (IVA) nästa dag Ingen IVA-tablettdos på kvällen.	Två IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg-tabletter två gånger i veckan, med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av IVA-tabletter.
6 till < 12 år	≥30 kg	Växla varje dag: <ul style="list-style-type: none"> • Två ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg-tabletter (IVA/TEZ/ELX) den första dagen • En ivakaftor 150 mg-tablett (IVA) nästa dag Ingen IVA-tablettdos på kvällen.	Två IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg-tabletter två gånger i veckan, med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. Ingen IVA-tablettdos på kvällen.

Ålder	Vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
12 år och äldre	-	Växla varje dag: <ul style="list-style-type: none"> Två ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg-tabletter (IVA/TEZ/ELX) den första dagen En ivakaftor 150 mg-tablett (IVA) nästa dag Ingen IVA-tablett dos på kvällen.	Två IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg-tabletter två gånger i veckan, med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. Ingen IVA-tablett dos på kvällen.

Särskilda patientgrupper

Äldre population

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

Nedsatt leverfunktion

Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) rekommenderas ej. När det gäller patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska Kaftrio endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna. Om det används ska det ske med försiktighet och med reducerad dos (se tabell 3).

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

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) nedsatt leverfunktion (se tabell 3) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Ålder	Vikt	Lindrig (Child-Pugh-klass A)	Måttlig (Child-Pugh-klass B)	Svår (Child-Pugh-klass C)
6 till < 12 år	< 30 kg	Ingen dosjustering	<p>Rekommenderas ej. Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna.</p> <p>Om Kaftrio används ska det göras med försiktighet vid reducerad dos enligt följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dag 1: två IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg-tabletter på morgonen Dag 2: en IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg-tablett på morgonen <p>Fortsätt därefter att växla dag 1 och dag 2. Kvällsdosen av IVA-tabletten ska inte tas.</p>	Ska ej användas

Tabell 3: Rekommendation vid användning till patienter i åldern 6 år och äldre med nedsatt leverfunktion				
Ålder	Vikt	Lindrig (Child-Pugh -klass A)	Måttlig (Child-Pugh-klass B)	Svår (Child-Pugh -klass C)
6 till < 12 år	≥ 30 kg	Ingen dosjustering	<p>Rekommenderas ej. Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna.</p> <p>Om Kaftrio används ska det göras med försiktighet vid reducerad dos enligt följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dag 1: två IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg på morgonen • Dag 2: en IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg-tablett på morgonen <p>Fortsätt därefter att växla dag 1 och dag 2.</p> <p>Kvällsdosen av IVA-tabletten ska inte tas.</p>	Ska ej användas
12 år och äldre	-	Ingen dosjustering	<p>Rekommenderas ej. Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna.</p> <p>Om Kaftrio används ska det göras med försiktighet vid reducerad dos enligt följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dag 1: två IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg på morgonen • Dag 2: en IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg på morgonen <p>Fortsätt därefter att växla dag 1 och dag 2.</p> <p>Kvällsdosen av IVA-tabletten ska inte tas.</p>	Ska ej användas

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Kaftrio i kombination med ivakaftor för barn yngre än 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Förhöjda transaminaser och leverskada

Leversvikt som ledde till transplantation har rapporterats hos en patient med levercirros och portahypertension under behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor. IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA ska användas med försiktighet till patienter med befintlig avancerad leversjukdom (t.ex. cirros och portahypertension) och endast om nyttan förväntas överväga riskerna. Vid användning till dessa patienter ska de övervakas noggrant efter insatt behandling (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Förhöjda transaminaser är vanliga hos patienter med CF. I kliniska studier observerades förhöjda transaminaser mer frekvent hos patienter som behandlats med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA jämfört med placebo. Hos patienter som tar IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA har dessa förhöjningar ibland förknippats med samtidiga förhöjningar av totalt bilirubin. Kontroll av transaminaser (ALAT och ASAT) och totalt bilirubin rekommenderas hos alla patienter innan insättning av behandling, var 3:e månad under det första året av behandlingen och därefter en gång per år (se avsnitt 4.2).

För patienter med en anamnes på leversjukdom eller transaminasförhöjningar ska mer frekvent övervakning övervägas. Vid ALAT eller ASAT >5 x den övre normalgränsen (ULN) eller ALAT eller ASAT >3 x ULN med bilirubin >2 x ULN ska doseringen avbrytas och laboratorieprover följas noga tills dess de avvikande nivåerna har normaliserats. När transaminasnivåerna sjunkit till normalnivå ska nyttan och riskerna med att återuppta behandlingen övervägas (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte. När det gäller patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska behandling med IVA/TEZ/ELX endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna. Om det används ska det ske med försiktighet och med reducerad dos (se tabell 3).

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med IVA/TEZ/ELX (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Depression

Depression (inklusive självmordstankar och självmordsförsök) har rapporterats hos patienter som behandlas med IVA/TEZ/ELX, vanligtvis inom tre månader efter behandlingsstart och hos patienter

med tidigare psykiska sjukdomar. I vissa fall har symtomförbättring rapporterats efter dosreduktion eller utsättning av behandlingen. Patienter (och anhörigvårdare) ska uppmanas att vara uppmärksamma på nedstämdhet, självmordstankar eller onormala beteendeförändringar och att omedelbart kontakta läkare om sådana symtom uppkommer.

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion/njursjukdom i slutstadiet, varför försiktighet rekommenderas i denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter efter organtransplantation

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

Hudutslag

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

Äldre population

I kliniska studier av IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA deltog inte ett tillräckligt antal patienter som var 65 år och äldre för att fastställa om responsen hos dessa patienter skiljer sig från yngre vuxna. Dosrekommendationerna baseras på den farmakokinetiska profilen och resultat från studier med tezakaftor/ivakaftor (TEZ/IVA) i kombination med ivakaftor (IVA) och ivakaftor (IVA) som monoterapi (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A-inducerare

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

CYP3A-hämmare

Exponeringen för ELX, TEZ och IVA är högre vid samtidig administrering av starka eller måttliga CYP3A-hämmare. Dosen av IVA/TEZ/ELX och IVA ska justeras vid samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5 och tabell 2 i avsnitt 4.2).

Katarakter

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för ELX, TEZ och/eller IVA

CYP3A-inducerare

ELX, TEZ och IVA är CYP3A-substrat (IVA är ett känsligt CYP3A-substrat). Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare kan resultera i minskade exponeringar och därmed minskad effekt av IVA/TEZ/ELX. När IVA administrerades samtidigt med rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, minskade arean under kurvan (AUC) för IVA signifikant med 89 %. Exponeringar för ELX och TEZ förväntas också minska under samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare. Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Exempel på starka CYP3-inducerare är:

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

CYP3A-hämmare

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

Exempel på starka CYP3A-hämmare är:

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

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

Exempel på måttliga CYP3A-hämmare är:

- flukonazol
- erytromycin.

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

Risk för interaktion med transportörer

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

In vitro-studier visade att TEZ är ett substrat för upptagstransportören OATP1B1 och effluxtransportörerna P-gp och BCRP. TEZ är inte ett substrat för OATP1B3. Exponeringen för TEZ förväntas inte påverkas markant av samtidiga hämmare av OATP1B1, P-gp eller BCRP till följd av dess höga inre permeabilitet och låga sannolikhet att utsöndras intakt. Exponeringen för M2-TEZ (en

TEZ-metabolit) kan emellertid ökas av hämmare av P-gp. När hämmare av P-gp (t.ex. ciklosporin) används tillsammans med IVA/TEZ/ELX ska det därför göras med försiktighet.

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

Läkemedel som påverkas av ELX, TEZ och/eller IVA

CYP2C9-substrat

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

Risk för interaktion med transportörer

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

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

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

Hormonella preventivmedel

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av ELX, TEZ eller IVA hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga

reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd ska man undvika användning av IVA/TEZ/ELX under graviditet.

Amning

Begränsade data visar att ELX, TEZ och IVA utsöndras i bröstmjölks. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med IVA/TEZ/ELX efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter 12 år och äldre som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA var huvudvärk (17,3 %), diarré (12,9 %), övre luftvägsinfektion (11,9 %) och förhöjt aminotransferas (10,9 %).

Allvarliga biverkningar i form av hudutslag hos patienter i åldern 12 år och äldre rapporterades hos 1,5 % av patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I tabell 4 redovisas de biverkningar som observerats med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA, TEZ/IVA i kombination med IVA samt IVA som monoterapi. Biverkningarna anges enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Biverkningar		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion*, nasofaryngit	mycket vanliga
	Rinit*, influensa*	vanliga
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi*	vanliga
Psykiatriska sjukdomar	Depression	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*, yrsel*	mycket vanliga
Öron och balansorgan	Öronvärk, öronbesvär, tinnitus, hyperemi i trumhinnan, vestibulära besvär	vanliga
	Täppta hörselgångar	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta, nästäppa*	mycket vanliga
	Rinorré*, täppta bihålor, svalgrodnad, onormal andning*	vanliga
	Väsande andning*	mindre vanliga
Magtarmkanalen	Diarré*, buksmärta*	mycket vanliga
	Illamående, övre buksmärta*, flatulens*	vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	mycket vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas*	mycket vanliga
	Förhöjt aspartataminotransferas*	mycket vanliga
	Leverskada†	ingen känd frekvens
	Ökat totalt bilirubin†	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag*	mycket vanliga
	Akne*, pruritus*	vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Knöl i bröstet	vanliga
	Bröstkörtelinflammation, gynekomasti, bröstvårtsbesvär, smärta i bröstvårtorna	mindre vanliga
Undersökningar	Bakterier i sputum	mycket vanliga
	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*	mycket vanliga
	Förhöjt blodtryck*	mindre vanliga

* Biverkningar som observerades i kliniska studier med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA.
† Leverskada (förhöjt ALAT, ASAT och ökat totalt bilirubin) rapporterades med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA efter godkännandet för försäljning. Detta inkluderade även leversvikt som ledde till transplantation hos en patient med befintlig levercirros och portahypertension. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

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

- En 4 veckor lång randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll där 107 patienter som var 12 år och äldre deltog (studie 445-103).
- En 192 veckor lång öppen säkerhets- och effektstudie (studie 445-105) på 506 patienter som gick över från studie 445-102 och 445-103.
- En 8 veckor lång randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll där 258 patienter som var 12 år och äldre deltog (studie 445-104).
- En 24 veckor lång öppen studie (studie 445-106) på 66 patienter i åldern 6 år upp till 12 år.
- En 24 veckor lång randomiserad, placebokontrollerad studie (studie 445-116) på 121 patienter i åldern 6 år upp till 12 år.
- En 192 veckor lång, tvådelad (del A och del B) öppen säkerhets- och effektstudie (studie 445-107) på patienter i åldern 6 år och äldre som gått över från studie 445-106, med analys av del A på 64 patienter.
- En 24 veckor lång öppen studie (studie 445-111) på 75 patienter i åldern 2 år upp till 6 år.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Transaminasförhöjningar

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

Under de öppna studierna avbröt vissa patienter behandlingen på grund av förhöjda transaminaser. Efter godkännandet för försäljning har fall av avbruten behandling till följd av förhöjda transaminaser inrapporterats (se avsnitt 4.4).

Hudutslag

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

Förhöjt kreatinfosfokinas

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

Förhöjt blodtryck

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

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

Pediatrisk population

Säkerhetsdata för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i studierna 102, 103, 104, 106 och 111 har utvärderats hos 228 patienter mellan 2 och 18 års ålder. Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande hos barn och vuxna.

I studie 445-106 på patienter i åldern 6 år upp till 12 år var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 x ULN 0,0 %, 1,5 % respektive 10,6 %. Ingen patient som behandlades med IVA/TEZ/ELX hade en transaminashöjning på > 3 x ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin på > 2 x ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

I studie 445-111 på patienter i åldern 2 år upp till 6 år var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 x ULN 1,3 %, 2,7 %, respektive 8,0 %. Ingen patient som behandlades med IVA/TEZ/ELX hade en transaminashöjning på > 3 x ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin på > 2 x ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

Hudutslag

I studie 445-111 på patienter i åldern 2 år till upp till 6 år hade 15 (20,0 %) av patienterna minst 1 händelse med hudutslag, 4 (9,8 %) flickor och 11 (32,4 %) pojkar.

Lentikulära grumligheter

En patient fick en biverkning i form av lentikulär grumlighet.

Andra särskilda patientgrupper

Med undantag av skillnader mellan könen vad gäller hudutslag, var säkerhetsprofilen för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i allmänhet likartad för alla undergrupper av patienter, inklusive analys enligt ålder, procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under en sekund (ppFEV₁) vid baslinjen, samt geografiskt område.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Den kombinerade effekten av ELX, TEZ och IVA är en ökad mängd och förstärkt funktion av F508del-CFTR på cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport. Beträffande CFTR-varianter utan F508del på andra allelen har det inte klarlagts om och i vilken utsträckning kombinationen av ELX, TEZ och IVA även ökar mängden av dessa muterade CFTR-varianter på cellytan och ökar sannolikheten för öppen kanal (eller grind).

Farmakodynamisk effekt

Effekter på svettklorid

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

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

I studie 445-104 (patienter heterozygota för *F508del*-mutationen och en mutation på den andra allelen med en grinddefekt eller resterande CFTR-aktivitet) var genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 8 för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA-gruppen -22,3 mmol/l (95 % KI: -24,5, -20,2; $P < 0,0001$). Behandlingsskillnaden för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA jämfört med kontrollgruppen (IVA-gruppen eller TEZ/IVA i kombination med IVA-gruppen) var -23,1 mmol/l (95 % KI: -26,1, -20,1; $P < 0,0001$).

I studie 445-106 (patienter i åldern 6 år upp till 12 år som är homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation) var genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen (n=62) till och med vecka 24 (n=60) -60,9 mmol/l (95 % KI: -63,7; -58,2)*. Den genomsnittliga absoluta förändringen i svettklorid från baslinjen till och med vecka 12 (n=59) var -58,6 mmol/l (95 % KI: -6,1; -56,1).

* Inte alla deltagare som ingick i analyserna hade data tillgängliga för alla uppföljningsbesök, särskilt inte från vecka 16 och framåt. Möjligheten att samla in data vecka 24 försvårades av covid-19-pandemin. Data för vecka 12 påverkades mindre av pandemin.

I studie 445-116 (patienter i åldern 6 år upp till 12 år som är heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation) resulterade behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i en minskning av svettklorid till och med vecka 24 jämfört med placebo. Skillnaden (uttryckt som minsta kvadratmedelvärde) mellan IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA och placebo avseende absolut förändring av svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 var -51,2 mmol/l (95 % KI: -55,3; -47,1; nominellt $P < 0,0001$).

Kardiovaskulära effekter

Effekt på QT-intervallet

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

Hjärtfrekvens

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

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA hos patienter med CF påvisades i sex fas 3-studier. Patienter som ingick i dessa studier var homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en mutation med minimal funktion (MF), en grinddefekt eller resterande CFTR-aktivitet på den andra allelen. Alla *F508del*-heterozygoter har dock inte kliniskt utvärderats med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA.

Studie 445-102 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor på patienter som hade en *F508del*-mutation på en allel och en MF-mutation på den andra allelen. CF-patienter som var lämpliga för denna studie måste antingen ha mutationer i klass I som predikerade avsaknad av produktion av CFTR-protein (inklusive meningslösa mutationer, kanoniska skarvmutationer och inskotts-/deletions-frameshift-mutationer, både små [≤ 3 nukleotida] och icke-små [> 3 nukleotida]) eller missensmutationer, vilka resulterar i CFTR-protein som inte transporterar klorid och inte svarar på IVA och TEZ/IVA *in vitro*. De mest frekventa allelerna med minimal funktion som bedömdes i studien var *G542X*, *W1282X*, *R553X* och *R1162X*; *621+1G* → *T*, *1717-1G* → *A* och *1898+1G* → *A*; *3659delC* och *394delTT*; *CFTRdele2,3*; och *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* och *R560T*. Totalt 403 patienter 12 år och äldre (medelålder 26,2 år) randomiserades och fick antingen

placebo eller IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. Patienter hade en ppFEV₁ vid screening på 40–90 %. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen var 61,4 % (intervall: 32,3 % till 97,1 %).

Studie 445-103 var en 4 veckor lång, randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll på patienter som var homozygota för mutationen *F508del*. Totalt fick 107 patienter 12 år och äldre (medelålder 28,4 år) TEZ/IVA i kombination med IVA under en 4 veckors öppen inkörningsperiod och randomiserades och behandlades sedan med antingen IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA eller TEZ/IVA i kombination med IVA under en 4 veckors dubbelblind behandlingsperiod. Patienter hade en ppFEV₁ vid screening på 40–90 %. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen efter inkörningsperioden var 60,9% (intervall: 35,0 % till 89,0 %).

Studie 445-104 var en 8 veckor lång randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll på patienter som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en mutation på den andra allelen med en grinddefekt (Gating) eller resterande CFTR-aktivitet (RF). Totalt fick 258 patienter 12 år och äldre (medelålder 37,7 år) antingen IVA (F/Gating) eller TEZ/IVA i kombination med IVA (F/RF) under en 4 veckors öppen inkörningsperiod och doserades under behandlingsperioden och patienter med F/R117H-genotypen fick IVA under inkörningsperioden. Patienterna randomiserades och behandlades sedan med antingen IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA eller stod kvar på CFTR-modulatorbehandlingen som de fick under inkörningsperioden. Patienterna hade ett ppFEV₁ vid screening mellan 40-90 %. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen, efter inkörningsperioden, var 67,6 % (intervall: 29,7 %, 113,5 %).

Studie 445-106 var en 24 veckor lång öppen studie på patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation. Totalt 66 patienter i åldern 6 år upp till 12 år (genomsnittlig ålder vid baslinjen 9,3 år) doserades efter vikt. Patienter som vägde <30 kg vid baslinjen fick två tabletter med IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg på morgonen och en tablett med IVA 75 mg på kvällen. Patienter som vägde ≥ 30 kg vid baslinjen fick två tabletter IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg på morgonen och en tablett med IVA 150 mg på kvällen. Patienterna hade ett ppFEV₁ ≥ 40 % och vägde ≥ 15 kg vid screening. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen var 88,8 % (intervall: 39,0 %, 127,1 %).

Studie 445-116 var en 24 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på patienter i åldern 6 år upp till 12 år (medelåldern vid baslinjen var 9,2 år) som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation. Totalt 121 patienter randomiserades till att få antingen placebo eller IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. Patienter som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA och som vägde < 30 kg vid baslinjen, fick två tabletter med IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg på morgonen och en IVA 75 mg tablett på kvällen. Patienter som vägde ≥ 30 kg vid baslinjen fick två tabletter med IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg på morgonen och en IVA 150 mg tablett på kvällen. Vid screeningen hade patienterna en ppFEV₁ på ≥ 70 % [genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen var 89,3 % (intervall: 44,6 %; 121,8 %)], LCI_{2,5}-resultat ≥ 7,5 [genomsnittligt LCI_{2,5} vid baslinjen var 10,01 (intervall: 6,91; 18,36)] och vägde ≥ 15 kg.

Patienterna i dessa studier fortsatte med sina behandlingar för CF (t.ex. bronkdilaterare, antibiotika i inhalationsform, dornas alfa och hyperton natriumklorid) men avbröt all tidigare CFTR-modifierande behandling, förutom studieläkemedel. Patienterna hade en bekräftad CF-diagnos.

I studierna 445-102, 445-103, 445-104 och 445-106 exkluderades patienter som hade en lunginfektion av organismer förknippade med en snabbare försämring av lungstatus, bland annat *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus*, eller som hade onormala leverfunktionsprover vid screening (ALAT, ASAT, ALP eller GT ≥3 x ULN eller totalt bilirubin ≥2 x ULN). Patienterna i studie 445-102 och 445-103 kunde gå över till en 192 veckor lång öppen förlängningsstudie (studie 445-105).

Patienterna i studie 445-104, 445-106 och 445-116 kunde gå över till separata öppna förlängningsstudier.

Studie 445-102

I studie 445-102 var det primära effektmåttet genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁ från baslinjen till och med vecka 24. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA jämfört med placebo resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ på 14,3 procentenheter (95 % KI: 12,7; 15,8; $P < 0,0001$) (se tabell 5). Genomsnittlig förbättring av ppFEV₁ observerades vid den första bedömningen på dag 15 och kvarstod under behandlingsperioden på 24 veckor. Förbättringar i ppFEV₁ observerades oavsett ålder, ppFEV₁ vid baslinjen, kön och geografiskt område.

Totalt hade 18 patienter som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA en ppFEV₁ på <40 procentenheter vid baslinjen. Säkerheten och effekten i denna undergrupp var densamma som för den totala populationen. Den genomsnittliga behandlingsskillnaden för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA jämfört med placebobehandlade patienter avseende absolut förändring av ppFEV₁ till och med vecka 24 i denna undergrupp var 18,4 procentenheter (95 % KI: 11,5; 25,3).

Se tabell 5 för sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat.

Tabell 5: Analys av primära och huvudsakliga sekundära effektmått, fullständigt analysset (studie 445-102)			
Analys	Statistik	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA N = 200
Primära			
ppFEV ₁ vid baslinjen	Medelvärde (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolut förändring av ppFEV ₁ från baslinjen t.o.m. vecka 24 (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $P < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Huvudsakliga sekundära			
Absolut förändring av ppFEV ₁ från baslinjen vid vecka 4 (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $P < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Antal pulmonella exacerbationer från baslinjen t.o.m. vecka 24*	Antal händelser (händelsefrekvens per år [†]) Frekvenskvot (95% KI) <i>P</i> -värde	113 (0,98) Ej tillämpl. Ej tillämpl.	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $P < 0,0001$
Svettklorid vid baslinjen (mmol/l)	Medelvärde (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen t.o.m. vecka 24 (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) $P < 0,0001$ -42,2 (0,9)
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen vid vecka 4 (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) $P < 0,0001$ -41,2 (1,0)
Poäng för andningsfunktion vid baslinjen enligt CFQ-R	Medelvärde (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen t.o.m. vecka 24 (poäng)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) $P < 0,0001$ 17,5 (1,0)

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

Studie 445-103

I studie 445-103 var det primära effektmåttet genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁ från baslinjen vid vecka 4 i den dubbelblinda behandlingsperioden. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA jämfört med TEZ/IVA i kombination med IVA resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ på 10,0 procentenheter (95 % KI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (se tabell 6). Förbättringar i ppFEV₁ observerades oavsett ålder, kön, ppFEV₁ vid baslinjen och geografiskt område.

Se tabell 6 för sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat i den totala studiepopulationen.

I en post hoc-analys av patienter med (N = 66) och utan (N = 41) nyligen genomgången behandling med CFTR-modulator sågs en förbättring av ppFEV₁ på 7,8 procentenheter (95 % KI: 4,8; 10,8) respektive 13,2 procentenheter (95 % KI: 8,5; 17,9).

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

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

Studie 445-104

I studie 445-104 var det primära effektmåttet inom gruppen en genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁ från baslinjen vid vecka 8 för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA-gruppen. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ från baslinjen på 3,7 procentenheter (95 % KI: 2,8, 4,6; *P* < 0,0001) (se tabell 7). Totala förbättringar i ppFEV₁ observerades oavsett ålder, kön, ppFEV₁ vid baslinjen och geografiskt område och genotypgrupper (F/Gating eller F/RF).

Se tabell 7 för sammanfattning av primära och sekundära effektmått i hela prövningspopulationen.

I en subgruppsanalys av patienter med en F/Gating-genotyp, var behandlingsskillnaden för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA (N = 50) jämfört med IVA (N = 45) för en genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁, 5,8 procentenheter (95 % KI: 3,5; 8,0). I en subgruppsanalys av patienter med en F/RF-genotyp, var behandlingsskillnaden för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA (N = 82) jämfört med TEZ/IVA i kombination med IVA (N = 81) för en genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁, 2,0 procentenheter (95 % KI: 0,5; 3,4). Resultaten från subgrupperna med F/Gating- och F/RF-genotyperna för förbättring av svettklorid och poäng enligt CFQ-R för andningsfunktion överensstämde med de totala resultaten.

Tabell 7: Analys av primära och sekundära effektmått, fullständigt analysset (studie 445-104)			
Analys*	Statistik	Kontroll-grupp[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA N = 132
Primära			
ppFEV ₁ vid baslinjen	Medelvärde (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolut förändring av ppFEV ₁ från baslinjen till och med vecka 8 (procentenheter)	Förändring inom gruppen (95 % KI) P-värde	0,2 (-0,7, 1,1) Ej tillämpl.	3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001
Huvudsakliga och andra sekundära			
Absolut förändring av ppFEV ₁ från baslinjen till och med vecka 8 jämfört med kontrollgruppen (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) P-värde	Ej tillämpl. Ej tillämpl.	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Svettklorid vid baslinjen (mmol/l)	Medelvärde (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen till och med vecka 8 (mmol/l)	Förändring inom gruppen (95 % KI) P-värde	0,7 (-1,4, 2,8) Ej tillämpl.	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen till och med vecka 8 jämfört med kontrollgruppen (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) P-värde	Ej tillämpl. Ej tillämpl.	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Poäng för andningsfunktion vid baslinjen enligt CFQ-R	Medelvärde (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen till och med vecka 8 (poäng)	Förändring inom gruppen (95 % KI)	1,6 (-0,8, 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen till och med vecka 8 (poäng) jämfört med kontrollgruppen	Behandlingsskillnad (95 % KI)	Ej tillämpl.	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; KI: konfidensintervall; SD: standardavvikelse; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (reviderat frågeformulär om cystisk fibros). * Baslinjen för primära och sekundära effektmått definieras som slutet av den 4 veckor långa inkörningsperioden med IVA eller TEZ/IVA i kombination med IVA. [†] IVA-grupp eller TEZ//IVA i kombination med IVA-grupp.			

Studie 445-105

Studie 445-105 var en öppen förlängningsstudie under 192 veckor för att utvärdera säkerhet och effekt vid långvarig behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. Patienter som gått över från studie 445-102 (N = 399) och 445-103 (N = 107) fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA.

I studie 445-105 visade patienter från kontrollarmarna i huvudstudierna förbättringar i effektmått överensstämmande med de som observerats hos studiedeltagare som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i huvudstudierna. Patienter från kontrollarmarna såväl som patienter som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i huvudstudierna visade varaktiga förbättringar. Sekundära effektmått sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8: Studie 445-105 Analys av sekundära effektmått, fullständig analysuppsättning vecka 192 (F/MF och F/F studiedeltagare)

Analys	Statistik	Studie 445–105 vecka 192			
		Placebo i 445-102 N = 203	IVA/TEZ/E LX i 445-102 N = 196	TEZ/IVA i 445-103 N = 52	IVA/TEZ/E LX i 445-103 N = 55
Absolut förändring av ppFEV ₁ från baslinjen* (procentenheter)	n LS mean 95% KI	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)
Absolut förändring av SwCl från baslinjen* (mmol/l)	n LS mean 95% KI	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)
Antal PEx under den kumulativa effektperioden med trippelkombinationen [†]	Antal händelser Beräknad händelsefrekvens per år (95% KI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolut förändring av BMI (kg/m ²) från baslinjen*	n LS mean 95% KI	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)
Absolut förändring av kroppsvikt (kg) från baslinjen*	n LS mean 95% KI	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)
Absolut förändring av CFQ-R RD score från baslinjen* (poäng)	n LS mean 95% KI	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)

ppFEV₁: procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; SwCl = Sweat Chloride (svettklorid); PEx = Pulmonary Exacerbation (pulmonella exacerbationer); BMI = kroppsmasseindex; CFQ-R RD: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (reviderat frågeformulär om andningsfunktion vid cystisk fibros).
 LS = Least Squares (minsta kvadrat-metoden); KI: konfidensintervall
 * Baslinjen = baslinjen för huvudstudien
[†] För studiedeltagare som randomiserats till IVA/TEZ/ELX-gruppen inkluderar den kumulativa effektperioden med trippelkombinationen data från huvudstudierna under 192 veckors behandling i studie 445-105 (N = 255, inklusive 4 patienter som inte gick över till 445-105). För studiedeltagare som randomiserats till placebo- eller TEZ/IVA-gruppen inkluderar den kumulativa effektperioden med trippelkombinationen endast data från 192 veckors behandling i studie 445-105 (N = 255).

Pediatrik population

Pediatrika patienter i åldern 6 till < 12 år

Studie 445-106

I studie 445-106 utvärderades det primära effektmåttet säkerhet och tolerabilitet hos patienter i åldern 6 år upp till 12 år under 24 veckor. Sekundära effektmått var utvärdering av farmakokinetik och effekt.

En sammanfattning av effektsresultaten finns i tabell 9.

Tabell 9: Analys av sekundära effekter, fullständigt analysset (N=66) (studie 445-106)			
Analys	Medelvärde vid baslinjen (SD)	Absolut förändring t.o.m. vecka 12 Förändring inom gruppen (95 % KI)	Absolut förändring t.o.m. vecka 24 Förändring inom gruppen (95 % KI)*
ppFEV ₁ (procentenheter)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R för andningsfunktion (poäng)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
BMI för åldern, z-poäng	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n=33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Kroppsvikt för åldern, z-poäng	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n=33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Kroppslängd för åldern, z-poäng	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Antal pulmonella exacerbationer ^{††}	Ej tillämpl.	Ej tillämpl.	n=66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: standardavvikelse; KI: konfidensintervall; ppFEV₁: procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; CFQ-R Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (reviderat frågeformulär om cystisk fibros); BMI: kroppsmasseindex; LCI: lungclearanceindex.
* Inte alla deltagare som ingick i analyserna hade data tillgängliga för alla uppföljningsbesök, särskilt inte från vecka 16 och framåt. Möjligheten att samla in data vecka 24 försvårades av covid-19-pandemin. Data för vecka 12 påverkades mindre av pandemin.
[†] Vid bedömning vecka 12.
[‡] Vid bedömning vecka 24.
^{††} En pulmonell exacerbation definierades som en förändring av antibiotikabehandling (i.v., inhalerad eller peroral) på grund av 4 eller fler av 12 förspecificerade sinopulmonella tecken/symtom.
[§] Antal händelser och uppskattad händelsefrekvens per år baserat på 48 veckor per år.

Studie 445-107

Studie 445-107 är en 192 veckor lång, tvådelad (del A och del B), öppen förlängningsstudie för att utvärdera säkerhet och effekt vid långvarig behandling med IVA/TEZ/ELX hos patienter som slutförde 445-106. Effektmått inkluderades som sekundära utfallsmått. Analysen av del A utfördes efter 96 veckor på 64 pediatrika patienter från 6 års ålder och uppåt. Efter ytterligare 96 veckors behandling påvisades bibehållna förbättringar av ppFEV₁, SwCl, CFQ-R RD-poäng och LCI_{2,5}, vilket överensstämmer med de resultat som observerades i studie 445-106.

Studie 445-116

I studie 445-116 resulterade behandling med IVA/TEZ/ELX hos patienter från 6 år upp till 12 år i kombination med IVA i en statistiskt signifikant förbättring under 24 veckor avseende det primära effektmåttet (LCI_{2,5}). Skillnaden (uttryckt som minsta kvadratmedelvärde) mellan IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA och placebo avseende absolut förändring av LCI_{2,5} från baslinjen till och med vecka 24 var -2,26 (95 % KI: -2,71; -1,81; $p < 0,0001$).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för ELX, TEZ och IVA är likartad hos friska, vuxna försökspersoner och CF-patienter. Efter insättning av dosering en gång dagligen av ELX och TEZ och dosering två gånger dagligen av IVA uppnår plasmakoncentrationerna av ELX, TEZ och IVA steady state inom cirka 7 dagar för ELX, inom 8 dagar för TEZ och inom 3–5 dagar för IVA. När IVA/TEZ/ELX nått steady state är ackumuleringsnivån ungefär 3,6 för ELX, 2,8 för TEZ och 4,7 för IVA. Huvudsakliga

farmakokinetiska parametrar för ELX, TEZ och IVA vid steady state hos CF-patienter 12 år och äldre visas i tabell 10.

Tabell 10: Genomsnittliga (SD) farmakokinetiska parametrar för ELX, TEZ och IVA vid steady state hos CF-patienter 12 år och äldre			
Dos	Aktiv substans	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h, ss} eller AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg var 12:e timme/ TEZ 100 mg och ELX 200 mg en gång dagligen	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: standardavvikelse; C _{max} : maximal observerad koncentration; AUC _{ss} : arean under kurvan för koncentration-tid vid steady state * AUC ₀₋₂₄ för ELX och TEZ och AUC _{0-12h} för IVA			

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för ELX när det ges peroralt med föda är cirka 80 %. ELX absorberas med en mediantid (intervall) till maximal koncentration (t_{max}) på ungefär 6 timmar (4 till 12 timmar), medan median (intervall) t_{max} för TEZ och IVA är ungefär 3 timmar (2 till 4 timmar) respektive 4 timmar (3 till 6 timmar). Exponering (AUC) för ELX ökar med ungefär 1,9–2,5 gånger vid administrering med måltid som innehåller en måttlig mängd fett jämfört med vid fasta. Exponeringen för IVA ökar ungefär 2,5–4 gånger när det administreras tillsammans med en måltid som innehåller fett jämfört med vid fasta. Exponeringen för TEZ påverkas inte av födointag (se avsnitt 4.2).

Eftersom exponeringarna för ELX var cirka 20 % lägre efter administrering av IVA/TEZ/ELX-granulatet i förhållande till IVA/TEZ/ELX-referenstabletten, anses inte formuleringarna vara utbytbara.

Distribution

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

Metabolism

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

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

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

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

Eliminering

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

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

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

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

Utsöndring av ELX, TEZ och IVA i urinen som oförändrat läkemedel var försumbar.

Nedsatt leverfunktion

ELX givet enbart eller i kombination med TEZ och IVA har inte studerats hos försökspersoner med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, poäng 10–15). Efter flera doser av ELX, TEZ och IVA under 10 dagar hade försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7-9) ungefär 25 % högre AUC och 12 % högre C_{\max} för ELX, 73 % högre AUC och 70 % högre C_{\max} för M23-ELX, 20 % högre AUC men oförändrat C_{\max} för TEZ, 22 % lägre AUC och 20 % lägre C_{\max} för M1-TEZ samt 1,5 gånger högre AUC och 10 % högre C_{\max} för IVA jämfört med friska försökspersoner med matchande demografi. Effekten av måttligt nedsatt leverfunktion på den totala exponeringen (baserat på summerade värden för ELX och dess M23-ELX-metabolit) var 36 % högre AUC och 24 % högre C_{\max} jämfört med friska försökspersoner med matchande demografi (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Tezakaftor och ivakaftor

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

Ivakaftor

I en studie på enbart IVA hade försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion samma C_{\max} för IVA, men ungefär 2,0 gånger högre AUC_{0-∞} för IVA jämfört med friska försökspersoner med matchande demografi.

Nedsatt njurfunktion

ELX enbart eller i kombination med TEZ och IVA har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (estimerad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] mindre än 30 ml/min) eller hos patienter med njursjukdom i slutstadiet.

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

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

I en populationsfarmakokinetisk analys av 817 patienter som fick enbart TEZ eller TEZ i kombination med IVA i fas 2- eller fas 3-studier visades att lindrigt nedsatt njurfunktion (N = 172, eGFR 60 till mindre än 90 ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion (N = 8, eGFR 30 till mindre än 60 ml/min) inte ledde till någon signifikant påverkan på clearance av TEZ (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kön

De farmakokinetiska parametrarna för ELX (jämförelse mellan 244 män och 174 kvinnor), TEZ och IVA är likartade hos män och kvinnor.

Etnicitet

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

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

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

Äldre

I kliniska prövningar på IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA deltog inte ett tillräckligt antal patienter 65 år och äldre, varför ingen bedömning kan göras av om responsen hos dessa patienter skiljer sig från den hos yngre vuxna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrik population

I tabell 11 redovisas exponering per åldersgrupp för ELX, TEZ och IVA som observerats i fas 3-studier och bestämts med hjälp av populationsfarmakokinetisk analys. Exponeringen för ELX, TEZ och IVA hos patienter 2 år till under 18 år ligger inom samma intervall som hos vuxna patienter som är 18 år och äldre.

Tabell 11. Genomsnittlig (SD) exponering för ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ och IVA vid steady state per åldersgrupp och administrerad dos						
Ålder/vikt-grupp	Dos	ELX AUC_{0-24h,SS} (ig·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h,SS} (ig·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h,SS} (ig·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h,SS} (ig·h/ml)	IVA AUC_{0-12h,SS} (ig·h/ml)
Patienter i åldrarna 2 till < 6 år, 10 kg till < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg en gång på morgonen TEZ 40 mg en gång dagligen ELX 80 mg en gång dagligen och IVA 59,5 mg en gång på kvällen	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Patienter i åldrarna 2 till < 6 år, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg var 12:e timme TEZ 50 mg en gång dagligen ELX 100 mg en gång dagligen	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Patienter 6 till < 12 år som vägde < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg var 12:e timme/ TEZ 50 mg 1 g dagl./ ELX 100 mg 1 g dagl.	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Patienter 6 till < 12 år som vägde ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg var 12:e timme/ TEZ 100 mg 1 g dagl./ ELX 200 mg 1 g dagl.	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Ungdomar (12 till < 18 år) (N = 72)	IVA 150 mg var 12:e timme/ TEZ 100 mg 1 g dagl./ ELX 200 mg 1 g dagl.	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Vuxna (≥ 18 år) (N = 179)	IVA 150 mg var 12:e timme/ TEZ 100 mg 1 g dagl./ ELX 200 mg 1 g dagl.	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Elexakaftor

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

Fertilitet och graviditet

Den högsta dos som inte gav biverkningar (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) på fertiliteten var 55 mg/kg/dag (dubbla maximala rekommenderade dosen till människa [MRHD])

baserat på summan av AUC för ELX och dess metabolit) hos hanråttor och 25 mg/kg/dag (4 gånger MRHD baserat på summan av AUC för ELX och dess metabolit) hos honråttor. Vid doser överstigande maximal tolererad dos (MTD) är degeneration och atrofi av sädeskanaler kopplad till oligo-/aspermia och cellrester i epididymis hos råttor. I testiklar hos hund sågs minimal eller lindrig bilateral degeneration/atrofi av sädeskanalerna hos hanhundar som fått ELX 14 mg/kg/dag (15 gånger MRHD baserat på summan av AUC för ELX och dess metabolit). Detta gick inte tillbaka under återhämningsperioden, dock utan några följdtilstånd. Vilken relevans dessa resultat har för människa är okänt.

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

Hos dräktiga råttor passerade ELX placenta.

Tezakaftor

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

Juvenila toxicitetsstudier på råttor som exponerats dag 7 till 35 postnalt (PND 7–35) visade att råttorna dog eller var döende, även vid låga doser. Fynd var dosrelaterade och generellt mer allvarliga när administreringen av tezakaftor påbörjades tidigare i den postnatala perioden. Exponering hos råttor från PND 21–49 visade ingen toxicitet vid den högsta dosen, vilket var ungefär två gånger så mycket som avsedd exponering hos människa. Tezakaftor och dess metabolit, M1-TEZ, är substrat för P-glykoprotein. Lägre nivåer av P-glykoproteinaktivitet i hjärnan hos yngre råttor resulterade i högre halter av tezakaftor och M1-TEZ i hjärnan. Dessa fynd är sannolikt inte relevanta för den indikerade pediatrika populationen 2 år och äldre, för vilka uttrycksnivåerna av P-glykoprotein motsvarar de nivåer som observerats hos vuxna.

Ivakaftor

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

Fertilitet och graviditet

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

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

Studier på juvenila djur

Kataraktfynd sågs hos juvenila råttor som doserades från postnatal dag 7 till 35 vid exponeringsnivåer av IVA på 0,21 gånger MRHD baserat på systemisk exponering för IVA och dess metaboliter. Detta fynd har inte observerats hos foster från råtthonor som behandlades med IVA på gestationsdag 7 till 17, hos råttungar som exponerades för IVA via mjölkintag upp till postnatal dag 20, hos 7 veckor gamla råttor och inte heller hos 3,5 till 5 månader gamla hundar som behandlades med IVA. Det är okänt vilken potentiell relevans dessa fynd har hos människa (se avsnitt 4.4).

Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

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

Filmdragering

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

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

3 år

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmdragerade tabletter

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningen består av PCTFE-film (polyklortrifluoretylen) som är laminerad på PVC-film (polyvinylklorid) och förseglad med blisterfolie som lock.

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1468/001
EU/1/20/1468/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 augusti 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

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

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat i dospåse
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 60 mg ivakaftor, 40 mg tezakaftor och 80 mg elexakaftor.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje dospåse innehåller 188,6 mg laktosmonohydrat.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat i dospåse

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje dospåse innehåller 235,7 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat i dospåse

Vita till benvita, sötade, ej smaksatta granulat med cirka 2 mm diameter

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kaftrio-granulat är avsett för en kombinationsregim med ivakaftor för behandling av cystisk fibros (CF) hos pediatrika patienter från 2 år upp till 6 år som har minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Övervakning av transaminaser (ALAT och ASAT) och totalt bilirubin rekommenderas hos alla patienter innan insättning av behandling, var 3:e månad under det första året av behandlingen och

därefter en gång per år. För patienter med en anamnes på leversjukdom eller transaminasförhöjningar ska mer frekvent övervakning övervägas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Barn som är 2 år upp till 6 år ska doseras enligt tabell 1.

Ålder	Vikt	Morgondos	Kvällsdos
2 upp till 6 år	10 kg till < 14 kg	En dospåse ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg/elexakaftor 80 mg granulat	En dospåse ivakaftor 59,5 mg granulat
	≥ 14 kg	En dospåse ivacaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg granulat	En dospåse ivakaftor 75 mg granulat

Morgon- och kvällsdosen ska tas med cirka 12 timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett (se Administreringsätt).

Glömd dos

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

Om mer än 6 timmar har förflutit sedan:

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

Morgon- och kvällsdoserna ska inte tas vid samma tidpunkt.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Vid samtidig administrering av måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. flukonazol, erytromycin och verapamil) eller starka CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin och klaritromycin) ska dosen minskas enligt tabell 2 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Ålder	Vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
2 år upp till 6 år	10 kg till < 14 kg	Växla varje dag: <ul style="list-style-type: none"> En dospåse ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg/elexakaftor 80 mg-granulat (IVA/TEZ/ELX) den första dagen En dospåse ivakaftor 59,5 mg-granulat (IVA) nästa dag Ingen dospåse IVA-granulat på kvällen.	En dospåse IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg-granulat två gånger i veckan, med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. Ingen dospåse IVA-granulat på kvällen.

Ålder	Vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
2 år upp till 6 år	≥ 14 kg	<p>Växla varje dag:</p> <ul style="list-style-type: none"> En dospåse ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg-granulat (IVA/TEZ/ELX) den första dagen En dospåse ivakaftor 75 mg-granulat (IVA) nästa dag <p>Ingen dospåse IVA granulat på kvällen.</p>	<p>En dospåse IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg-granulat två gånger i veckan, med cirka 3 till 4 dagars mellanrum.</p> <p>Ingen dospåse IVA-granulat på kvällen.</p>

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Behandling av patienter i åldern 2 år upp till 6 år med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) rekommenderas ej. När det gäller patienter i åldern 2 år upp till 6 år med måttligt nedsatt leverfunktion ska Kaftrio endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna. Om det används ska det ske med försiktighet och med reducerad dos (se tabell 3).

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

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) nedsatt leverfunktion (se tabell 3) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Ålder	Vikt	Lindrig (Child-Pugh-klass A)	Måttlig (Child-Pugh-klass B)	Svår (Child-Pugh-klass C)
2 år upp till 6 år	10 kg till < 14 kg	Ingen dosjustering	<p>Rekommenderas ej. Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna.</p> <p>Om Kaftrio används ska det göras med försiktighet vid reducerad dos enligt följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dag 1-3: en dospåse IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg-granulat varje dag Dag 4: ingen dos Dag 5-6: en dospåse IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granulat varje dag Dag 7: ingen dos <p>Upprepa doseringsschemat ovan varje vecka.</p> <p>Kvällsdosen av IVA-granulatet ska inte tas.</p>	Ska ej användas

Tabell 3: Rekommendation vid användning till patienter i åldern 2 år upp till 6 år med nedsatt leverfunktion				
Ålder	Vikt	Lindrig (Child-Pugh -klass A)	Måttlig (Child-Pugh-klass B)	Svår (Child-Pugh -klass C)
2 år upp till 6 år	≥ 14 kg	Ingen dosjustering	<p>Rekommenderas ej. Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna.</p> <p>Om Kaftrio används ska det göras med försiktighet vid reducerad dos enligt följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dag 1-3: en dospåse IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg-granulat varje dag • Dag 4: ingen dos • Dag 5-6: en dospåse IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg-granulat varje dag • Dag 7: ingen dos <p>Upprepa doseringsschemat ovan varje vecka.</p> <p>Kvällsdosen av IVA-granulatet ska inte tas.</p>	Ska ej användas

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Kaftrio i kombination med ivakaftor för barn yngre än 6 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning. Hela innehållet i varje dospåse med granulat ska blandas med en tesked (5 ml) åldersanpassad mjuk mat eller vätska och hela blandningen ska intas. Mat eller vätska ska vara rumstempererad eller svalare. Varje dospåse är endast för engångsbruk. Produkten har visats vara stabil i en timme efter att den har blandats och ska därför intas under denna period. Exempel på mjuk mat eller vätska är mosad frukt eller mosade grönsaker, yoghurt, vatten, mjölk eller juice. En måltid eller ett mellanmål som innehåller fett ska intas precis före eller efter dosintag.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Förhöjda transaminaser och leverskada

Leversvikt som ledde till transplantation har rapporterats hos en patient med levercirros och portahypertension under behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med ivakaftor. IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA ska användas med försiktighet till patienter med befintlig avancerad leversjukdom (t.ex. cirros och portahypertension) och endast om nyttan förväntas överväga riskerna. Vid användning till dessa patienter ska de övervakas noggrant efter insatt behandling (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Förhöjda transaminaser är vanliga hos patienter med CF. I kliniska studier observerades förhöjda transaminaser mer frekvent hos patienter som behandlats med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA jämfört med placebo. Hos patienter som tar IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA har dessa förhöjningar ibland förknippats med samtidiga förhöjningar av totalt bilirubin. Kontroll av transaminaser (ALAT och ASAT) och totalt bilirubin rekommenderas hos alla patienter innan insättning av behandling, var 3:e månad under det första året av behandlingen och därefter en gång per år (se avsnitt 4.2).

För patienter med en anamnes på leversjukdom eller transaminasförhöjningar ska mer frekvent övervakning övervägas. Vid ALAT eller ASAT >5 x den övre normalgränsen (ULN) eller ALAT eller ASAT >3 x ULN med bilirubin >2 x ULN ska doseringen avbrytas och laboratorieprover följas noga tills dess de avvikande nivåerna har normaliserats. När transaminasnivåerna sjunkit till normalnivå ska nyttan och riskerna med att återuppta behandlingen övervägas (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte. När det gäller patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska behandling med IVA/TEZ/ELX endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna. Om det används ska det ske med försiktighet och med reducerad dos (se tabell 3).

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med IVA/TEZ/ELX (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Depression

Depression (inklusive självmordstankar och självmordsförsök) har rapporterats hos patienter som behandlas med IVA/TEZ/ELX, vanligtvis inom tre månader efter behandlingsstart och hos patienter med tidigare psykiska sjukdomar. I vissa fall har symtomförbättring rapporterats efter dosreduktion eller utsättning av behandlingen. Patienter (och anhörigvårdare) ska uppmanas att vara uppmärksamma på nedstämdhet, självmordstankar eller onormala beteendeförändringar och att omedelbart kontakta läkare om sådana symtom uppkommer.

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion/njursjukdom i slutstadiet, varför försiktighet rekommenderas i denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter efter organtransplantation

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

Hudutslag

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

Äldre population

I kliniska studier av IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA deltog inte ett tillräckligt antal patienter som var 65 år och äldre för att fastställa om responsen hos dessa patienter skiljer sig från yngre vuxna. Dosrekommendationerna baseras på den farmakokinetiska profilen och resultat från studier med tezakaftor/ivakaftor (TEZ/IVA) i kombination med ivakaftor (IVA) och ivakaftor (IVA) som monoterapi (se avsnitt 5.2).

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A-inducerare

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

CYP3A-hämmare

Exponeringen för ELX, TEZ och IVA är högre vid samtidig administrering av starka eller måttliga CYP3A-hämmare. Dosen av IVA/TEZ/ELX och IVA ska justeras vid samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5 och tabell 2 i avsnitt 4.2).

Katarakter

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för ELX, TEZ och/eller IVA

CYP3A-inducerare

ELX, TEZ och IVA är CYP3A-substrat (IVA är ett känsligt CYP3A-substrat). Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare kan resultera i minskade exponeringar och därmed minskad effekt av IVA/TEZ/ELX. När IVA administrerades samtidigt med rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, minskade arean under kurvan (AUC) för IVA signifikant med 89 %. Exponeringar för ELX och TEZ förväntas också minska under samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare. Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Exempel på starka CYP3-inducerare är:

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

CYP3A-hämmare

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

Exempel på starka CYP3A-hämmare är:

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

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

Exempel på måttliga CYP3A-hämmare är:

- flukonazol
- erytromycin.

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

Risk för interaktion med transportörer

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

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

In vitro-studier visade att IVA inte är ett substrat för OATP1B1, OATP1B3 eller P-gp. IVA och dess metaboliter är BCRP-substrat *in vitro*. Till följd av dess höga inre permeabilitet och låga sannolikhet att utsöndras intakt, förväntas samtidig administrering av BCRP-hämmare inte påverka exponeringen

för IVA och M1-IVA, och potentiella förändringar i M6-IVA-exponeringar förväntas inte vara kliniskt relevanta.

Läkemedel som påverkas av ELX, TEZ och/eller IVA

CYP2C9-substrat

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

Risk för interaktion med transportörer

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

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

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

Hormonella preventivmedel

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Begränsade data visar att ELX, TEZ och IVA utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller

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

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av ELX, TEZ eller IVA på fertiliteten hos människa. TEZ hade inga effekter på index för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- eller honråttor vid kliniskt relevanta exponeringar. ELX och IVA påverkade fertiliteten hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter 12 år och äldre som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA var huvudvärk (17,3 %), diarré (12,9 %), övre luftvägsinfektion (11,9 %) och förhöjt aminotransferas (10,9 %).

Allvarliga biverkningar i form av hudutslag hos patienter i åldern 12 år och äldre rapporterades hos 1,5 % av patienter som behandlades med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I tabell 4 redovisas de biverkningar som observerats med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA, TEZ/IVA i kombination med IVA samt IVA som monoterapi. Biverkningarna anges enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Biverkningar		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion*, nasofaryngit	mycket vanliga
	Rinit*, influensa*	vanliga
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi*	vanliga
Psykiatriska sjukdomar	Depression	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*, yrsel*	mycket vanliga
Öron och balansorgan	Öronvärk, öronbesvär, tinnitus, hyperemi i trumhinnan, vestibulära besvär	vanliga
	Täppta hörselgångar	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta, nästäppa*	mycket vanliga
	Rinorré*, täppta bihålor, svalgrodnad, onormal andning*	vanliga
	Väsande andning*	mindre vanliga
Magtarmkanalen	Diarré*, buksmärta*	mycket vanliga
	Illamående, övre buksmärta*, flatulens*	vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	mycket vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas*	mycket vanliga
	Förhöjt aspartataminotransferas*	mycket vanliga
	Leverskada†	ingen känd frekvens
	Ökat totalt bilirubin†	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag*	mycket vanliga
	Akne*, pruritus*	vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Knöl i bröstet	vanliga
	Bröstkörtelinflammation, gynekomasti, bröstvårtsbesvär, smärta i bröstvårtorna	mindre vanliga
Undersökningar	Bakterier i sputum	mycket vanliga
	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*	mycket vanliga
	Förhöjt blodtryck*	mindre vanliga

* Biverkningar som observerades i kliniska studier med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA.
† Leverskada (förhöjt ALAT, ASAT och ökat totalt bilirubin) rapporterades med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA efter godkännandet för försäljning. Detta inkluderade även leversvikt som ledde till transplantation hos en patient med befintlig levercirros och portahypertension. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

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

- En 4 veckor lång randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll där 107 patienter som var 12 år och äldre deltog (studie 445-103).
- En 192 veckor lång öppen säkerhets- och effektstudie (studie 445-105) på 506 patienter som gick över från studie 445-102 och 445-103.
- En 8 veckor lång randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll där 258 patienter som var 12 år och äldre deltog (studie 445-104).
- En 24 veckor lång öppen studie (studie 445-106) på 66 patienter i åldern 6 år upp till 12 år.
- En 24 veckor lång randomiserad, placebokontrollerad studie (studie 445-116) på 121 patienter i åldern 6 år upp till 12 år.
- En 192 veckor lång, tvådelad (del A och del B) öppen säkerhets- och effektstudie (studie 445-107) på patienter i åldern 6 år och äldre som gått över från studie 445-106, med analys av del A på 64 patienter.

- En 24 veckor lång öppen studie (studie 445-111) på 75 patienter i åldern 2 år upp till 12 år.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Transaminasförhöjningar

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

Under de öppna studierna avbröt vissa patienter behandlingen på grund av förhöjda transaminaser. Efter godkännandet för försäljning har fall av avbruten behandling till följd av förhöjda transaminaser inrapporterats (se avsnitt 4.4).

Hudutslag

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

Förhöjt kreatinfosfokinas

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

Förhöjt blodtryck

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

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

Pediatrisk population

Säkerhetsdata för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i studierna 102, 103, 104, 106 och 111 har utvärderats hos 228 patienter mellan 2 och 18 års ålder. Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande hos barn och vuxna.

I studie 445-106 på patienter i åldern 6 år upp till 12 år var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 x ULN 0,0 %, 1,5 % respektive 10,6 %. Ingen patient som behandlades med IVA/TEZ/ELX hade en transaminashöjning på > 3 x ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin på > 2 x ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

I studie 445-111 på patienter i åldern 2 år upp till 6 år var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och >3 x ULN 1,3 %, 2,7 %, respektive 8,0 %. Ingen patient som behandlades med IVA/TEZ/ELX hade en transaminashöjning på > 3 x ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin på > 2 x ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

Hudutslag

I studie 445-111 på patienter i åldern 2 år upp till 6 år hade 15 (20,0 %) av patienterna minst 1 händelse med hudutslag, 4 (9,8 %) flickor och 11 (32,4 %) pojkar.

Lentikulära grumligheter

En patient fick en biverkning i form av lentikulär grumlighet.

Andra särskilda patientgrupper

Med undantag av skillnader mellan könen vad gäller hudutslag, var säkerhetsprofilen för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i allmänhet likartad för alla undergrupper av patienter, inklusive analys enligt ålder, procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under en sekund (ppFEV₁) vid baslinjen, samt geografiskt område.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Den kombinerade effekten av ELX, TEZ och IVA är en ökad mängd och förstärkt funktion av F508del-CFTR på cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport. Beträffande CFTR-varianter utan F508del på andra allelen har det inte klarlagts om och i vilken utsträckning kombinationen av ELX, TEZ och IVA även ökar mängden av dessa muterade CFTR-varianter på cellytan och ökar sannolikheten för öppen kanal (eller grind).

Farmakodynamisk effekt

Effekter på svettklorid

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

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

I studie 445-104 (patienter heterozygota för *F508del*-mutationen och en mutation på den andra allelen med en grinddefekt eller resterande CFTR-aktivitet) var genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 8 för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA-gruppen -22,3 mmol/l (95 % KI: -24,5, -20,2; $P < 0,0001$). Behandlingsskillnaden för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA jämfört med kontrollgruppen (IVA-gruppen eller TEZ/IVA i kombination med IVA-gruppen) var -23,1 mmol/l (95 % KI: -26,1, -20,1; $P < 0,0001$).

I studie 445-106 (patienter i åldern 6 år upp till 12 år som är homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation) var genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen (n=62) till och med vecka 24 (n=60) -60,9 mmol/l (95 % KI: -63,7; -58,2)*. Den genomsnittliga absoluta förändringen i svettklorid från baslinjen till och med vecka 12 (n=59) var -58,6 mmol/l (95 % KI: -6,1; -56,1).

* Inte alla deltagare som ingick i analyserna hade data tillgängliga för alla uppföljningsbesök, särskilt inte från vecka 16 och framåt. Möjligheten att samla in data vecka 24 försvårades av covid-19-pandemin. Data för vecka 12 påverkades mindre av pandemin.

I studie 445-116 (patienter i åldern 6 år upp till 12 år som är heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation) resulterade behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i en minskning av svettklorid till och med vecka 24 jämfört med placebo. Skillnaden (uttryckt som minsta kvadratmedelvärde) mellan IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA och placebo avseende absolut förändring av svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 var -51,2 mmol/l (95 % KI: -55,3; -47,1; nominellt $P < 0,0001$).

I studie 445-111 (patienter i åldern 2 år till yngre än 6 år som är homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation) var den genomsnittliga absoluta förändringen av svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 -57,9 mmol/l (95 % KI: -61,3; -54,6).

Kardiovaskulära effekter

Effekt på QT-intervallet

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

Hjärtfrekvens

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

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA hos patienter med CF påvisades i sex fas 3-studier. Patienter som ingick i dessa studier var homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en mutation med minimal funktion (MF), en grinddefekt eller resterande CFTR-aktivitet på den andra allelen. Alla *F508del*-heterozygoter har dock inte kliniskt utvärderats med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA.

Studie 445-102 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor på patienter som hade en *F508del*-mutation på en allel och en MF-mutation på den andra allelen. CF-patienter som var lämpliga för denna studie måste antingen ha mutationer i klass I som predikerade avsaknad av produktion av CFTR-protein (inklusive meningslösa mutationer, kanoniska skarvmutationer och inskotts-/deletions-frameshift-mutationer, både små [≤ 3 nukleotida] och icke-små

[>3 nukleotida]) eller missensmutationer, vilka resulterar i CFTR-protein som inte transporterar klorid och inte svarar på IVA och TEZ/IVA *in vitro*. De mest frekventa allelerna med minimal funktion som bedömdes i studien var *G542X*, *W1282X*, *R553X* och *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* och *1898+1G→A*; *3659delC* och *394delTT*; *CFTRdele2,3*; och *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* och *R560T*. Totalt 403 patienter 12 år och äldre (medelålder 26,2 år) randomiserades och fick antingen placebo eller IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. Patienter hade en ppFEV₁ vid screening på 40–90 %. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen var 61,4 % (intervall: 32,3 % till 97,1 %).

Studie 445-103 var en 4 veckor lång, randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll på patienter som var homozygota för mutationen *F508del*. Totalt fick 107 patienter 12 år och äldre (medelålder 28,4 år) TEZ/IVA i kombination med IVA under en 4 veckors öppen inkörningsperiod och randomiserades och behandlades sedan med antingen IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA eller TEZ/IVA i kombination med IVA under en 4 veckors dubbelblind behandlingsperiod. Patienter hade en ppFEV₁ vid screening på 40–90 %. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen efter inkörningsperioden var 60,9% (intervall: 35,0 % till 89,0 %).

Studie 445-104 var en 8 veckor lång randomiserad, dubbelblind studie med aktiv kontroll på patienter som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en mutation på den andra allelen med en grinddefekt (Gating) eller resterande CFTR-aktivitet (RF). Totalt fick 258 patienter 12 år och äldre (medelålder 37,7 år) antingen IVA (F/Gating) eller TEZ/IVA i kombination med IVA (F/RF) under en 4 veckors öppen inkörningsperiod och patienter med F/R117H-genotypen fick IVA under inkörningsperioden. Patienterna randomiserades och behandlades sedan med antingen IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA eller stod kvar på CFTR-modulatorbehandlingen som de fick under inkörningsperioden. Patienterna hade ett ppFEV₁ vid screening mellan 40–90 %. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen, efter inkörningsperioden, var 67,6 % (intervall: 29,7 %, 113,5 %).

Studie 445-106 var en 24 veckor lång öppen studie på patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation. Totalt 66 patienter i åldern 6 år upp till 12 år (genomsnittlig ålder vid baslinjen 9,3 år) doserades efter vikt. Patienter som vägde < 30 kg vid baslinjen fick två tabletter med IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg på morgonen och en tablett med IVA 75 mg på kvällen. Patienter som vägde ≥ 30 kg vid baslinjen fick två tabletter IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg på morgonen och en tablett med IVA 150 mg på kvällen. Patienterna hade ett ppFEV₁ ≥ 40 % och vägde ≥ 15 kg vid screeningen. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen var 88,8 % (intervall: 39,0 %, 127,1 %).

Studie 445-116 var en 24 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på patienter i åldern 6 år upp till 12 år (medelåldern vid baslinjen var 9,2 år) som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation. Totalt 121 patienter randomiserades till att få antingen placebo eller IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. Patienter som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA och som vägde < 30 kg vid baslinjen, fick två tabletter med IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg på morgonen och en IVA 75 mg tablett på kvällen. Patienter som vägde ≥ 30 kg vid baslinjen fick två tabletter med IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg på morgonen och en IVA 150 mg tablett på kvällen. Vid screeningen hade patienterna en ppFEV₁ på ≥ 70 % [genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen var 89,3 % (intervall: 44,6 %; 121,8 %)], LCI_{2,5}-resultat ≥ 7,5 [genomsnittligt LCI_{2,5} vid baslinjen var 10,01 (intervall: 6,91; 18,36)] och vägde ≥ 15 kg.

Studie 445-111 var en 24 veckor lång öppen studie på patienter i åldern 2 år till yngre än 6 år (medelåldern vid baslinjen var 4,1 år). Totalt 75 patienter som är homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation inkluderades och doserades efter vikt. Patienter som vägde 10 kg till < 14 kg vid baslinjen fick IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg en gång varje morgon och IVA 59,5 mg en gång varje kväll. Patienter som vägde ≥ 14 kg vid baslinjen fick IVA 75 var 12:e timme/TEZ 50 mg en gång dagligen/ELX 100 mg en gång dagligen.

I studierna 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 och 445-111 fortsatte patienterna med sina behandlingar för CF, men avbröt all tidigare CFTR-modifierande behandling, förutom studieläkemedel. Patienter som hade en lunginfektion av organismer förknippade med en snabbare

försämring av lungstatus, bland annat *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus*, eller som hade onormala leverfunktionsprover vid screening (ALAT, ASAT, ALP eller GT ≥ 3 x ULN eller totalt bilirubin ≥ 2 x ULN), exkluderades. I studie 445-111 exkluderades även patienter som hade ett ALAT eller ASAT ≥ 2 x ULN.

Patienterna i studie 445-102 och 445-103 kunde gå över till en 192 veckor lång öppen förlängningsstudie (studie 445-105). Patienterna i studie 445-104, 445-106, 445-116 och 445-111 kunde gå över till separata öppna förlängningsstudier.

Studie 445-102

I studie 445-102 var det primära effektmåttet genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁ från baslinjen till och med vecka 24. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA jämfört med placebo resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ på 14,3 procentenheter (95 % KI: 12,7; 15,8; $P < 0,0001$) (se tabell 5). Genomsnittlig förbättring av ppFEV₁ observerades vid den första bedömningen på dag 15 och kvarstod under behandlingsperioden på 24 veckor. Förbättringar i ppFEV₁ observerades oavsett ålder, ppFEV₁ vid baslinjen, kön och geografiskt område.

Totalt hade 18 patienter som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA en ppFEV₁ på < 40 procentenheter vid baslinjen. Säkerheten och effekten i denna undergrupp var densamma som för den totala populationen. Den genomsnittliga behandlingsskillnaden för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA jämfört med placebobehandlade patienter avseende absolut förändring av ppFEV₁ till och med vecka 24 i denna undergrupp var 18,4 procentenheter (95 % KI: 11,5; 25,3).

Se tabell 5 för sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat.

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

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

Studie 445-103

I studie 445-103 var det primära effektmåttet genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁ från baslinjen vid vecka 4 i den dubbelblinda behandlingsperioden. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA jämfört med TEZ/IVA i kombination med IVA resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ på 10,0 procentenheter (95 % KI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (se tabell 6). Förbättringar i ppFEV₁ observerades oavsett ålder, kön, ppFEV₁ vid baslinjen och geografiskt område.

Se tabell 6 för sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat i den totala studiepopulationen.

I en post hoc-analys av patienter med (N = 66) och utan (N = 41) nyligen genomgången behandling med CFTR-modulator sågs en förbättring av ppFEV₁ på 7,8 procentenheter (95 % KI: 4,8; 10,8) respektive 13,2 procentenheter (95 % KI: 8,5; 17,9).

Tabell 6: Analys av primära och huvudsakliga sekundära effektmått, fullständigt analysset (studie 445-103)			
Analys*	Statistik	TEZ/IVA i kombination med IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA N = 55
Primära			
ppFEV ₁ vid baslinjen	Medelvärde (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)

Tabell 6: Analys av primära och huvudsakliga sekundära effektmått, fullständigt analysset (studie 445-103)			
Analys*	Statistik	TEZ/IVA i kombination med IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA N = 55
Absolut förändring av ppFEV ₁ från baslinjen vid vecka 4 (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Huvudsakliga sekundära			
Svettklorid vid baslinjen (mmol/l)	Medelvärde (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen vid vecka 4 (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Poäng för andningsfunktion vid baslinjen enligt CFQ-R	Medelvärde (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen vid vecka 4 (poäng)	Behandlingsskillnad (95 % KI) <i>P</i> -värde Förändring inom gruppen (SE)	Ej tillämpl. Ej tillämpl. -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; KI: konfidensintervall; SD: standardavvikelse; SE: standardfel; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (reviderat frågeformulär om cystisk fibros). * Baslinjen för primära och huvudsakliga sekundära effektmått definieras som slutet av den 4 veckor långa inkörningsperioden med TEZ/IVA i kombination med IVA.			

Studie 445-104

I studie 445-104 var det primära effektmåttet inom gruppen en genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁ från baslinjen vid vecka 8 för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA-gruppen. Behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ från baslinjen på 3,7 procentenheter (95 % KI: 2,8, 4,6; *P* < 0,0001) (se tabell 7). Totala förbättringar i ppFEV₁ observerades oavsett ålder, kön, ppFEV₁ vid baslinjen och geografiskt område och genotypgrupper (F/Gating eller F/RF).

Se tabell 7 för sammanfattning av primära och sekundära effektmått i hela prövningspopulationen.

I en subgruppsanalys av patienter med en F/Gating-genotyp, var behandlingsskillnaden för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA (N = 50) jämfört med IVA (N = 45) för en genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁, 5,8 procentenheter (95 % KI: 3,5; 8,0). I en subgruppsanalys av patienter med en F/RF-genotyp, var behandlingsskillnaden för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA (N = 82) jämfört med TEZ/IVA i kombination med IVA (N = 81) för en genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁, 2,0 procentenheter (95 % KI: 0,5; 3,4). Resultaten från subgrupperna med F/Gating- och F/RF-genotyperna för förbättring av svettklorid och poäng enligt CFQ-R för andningsfunktion överensstämde med de totala resultaten.

Tabell 7: Analys av primära och sekundära effektmått, fullständigt analysset (studie 445-104)			
Analys*	Statistik	Kontroll-grupp[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA N = 132
Primära			
ppFEV ₁ vid baslinjen	Medelvärde (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolut förändring av ppFEV ₁ från baslinjen till och med vecka 8 (procentenheter)	Förändring inom gruppen (95 % KI) P-värde	0,2 (-0,7, 1,1) Ej tillämpl.	3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001
Huvudsakliga och andra sekundära			
Absolut förändring av ppFEV ₁ från baslinjen till och med vecka 8 jämfört med kontrollgruppen (procentenheter)	Behandlingsskillnad (95 % KI) P-värde	Ej tillämpl. Ej tillämpl.	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Svettklorid vid baslinjen (mmol/l)	Medelvärde (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen till och med vecka 8 (mmol/l)	Förändring inom gruppen (95 % KI) P-värde	0,7 (-1,4, 2,8) Ej tillämpl.	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen till och med vecka 8 jämfört med kontrollgruppen (mmol/l)	Behandlingsskillnad (95 % KI) P-värde	Ej tillämpl. Ej tillämpl.	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Poäng för andningsfunktion vid baslinjen enligt CFQ-R	Medelvärde (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen till och med vecka 8 (poäng)	Förändring inom gruppen (95 % KI)	1,6 (-0,8, 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen till och med vecka 8 (poäng) jämfört med kontrollgruppen	Behandlingsskillnad (95 % KI)	Ej tillämpl.	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; KI: konfidensintervall; SD: standardavvikelse; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (reviderat frågeformulär om cystisk fibros). * Baslinjen för primära och sekundära effektmått definieras som slutet av den 4 veckor långa inkörningsperioden med IVA eller TEZ/IVA i kombination med IVA. [†] IVA-grupp eller TEZ//IVA i kombination med IVA-grupp.			

Studie 445-105

Studie 445-105 var en öppen förlängningsstudie under 192 veckor för att utvärdera säkerhet och effekt vid långvarig behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA. Patienter som gått över från studie 445-102 (N = 399) och 445-103 (N = 107) fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA.

I studie 445-105 visade patienter från kontrollarmarna i huvudstudierna förbättringar i effektmått överensstämmande med de som observerats hos studiedeltagare som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i huvudstudierna. Patienter från kontrollarmarna såväl som patienter som fick IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i huvudstudierna visade varaktiga förbättringar. Sekundära effektmått sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8: Studie 445-105 Analys av sekundära effektmått, fullständig analysuppsättning (F/MF och F/F studiedeltagare)

Analys	Statistik	Studie 445–105 vecka 192			
		Placebo i 445-102 N = 203	IVA/TEZ/E LX i 445-102 N = 196	TEZ/IVA i 445-103 N = 52	IVA/TEZ/E LX i 445-103 N = 55
Absolut förändring av ppFEV ₁ från baslinjen* (procentenheter)	n LS mean 95% KI	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)
Absolut förändring av SwCl från baslinjen* (mmol/l)	n LS mean 95% KI	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)
Antal PEx under den kumulativa effektperioden med trippelkombinationen†	Antal händelser Beräknad händelsefrekvens per år (95% KI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolut förändring av BMI (kg/m ²) från baslinjen*	n LS mean 95% KI	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)
Absolut förändring av kroppsvikt (kg) från baslinjen*	n LS mean 95% KI	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)
Absolut förändring av CFQ-R RD score från baslinjen* (poäng)	n LS mean 95% KI	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)

ppFEV₁: procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; SwCl = Sweat Chloride (svettklorid); PEx = Pulmonary Exacerbation (pulmonella exacerbationer); BMI = kroppsmasseindex; CFQ-R RD: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (reviderat frågeformulär om andningsfunktion vid cystisk fibros).
 LS = Least Squares (minsta kvadrat-metoden); KI: konfidensintervall
 * Baslinjen = baslinjen för huvudstudien
 † För studiedeltagare som randomiserats till IVA/TEZ/ELX-gruppen inkluderar den kumulativa effektperioden med trippelkombinationen data från huvudstudierna under 192 veckors behandling i studie 445-105 (N = 255, inklusive 4 patienter som inte gick över till 445-105). För studiedeltagare som randomiserats till placebo- eller TEZ/IVA-gruppen inkluderar den kumulativa effektperioden med trippelkombinationen endast data från 192 veckors behandling i studie 445-105 (N = 255).

Pediatriisk population

Pediatriiska patienter i åldern 2 till < 12 år

Studie 445-106

I studie 445-106 utvärderades det primära effektmåttet säkerhet och tolerabilitet hos patienter i åldern 6 år upp till 12 år under 24 veckor. Sekundära effektmått var utvärdering av farmakokinetik och effekt.

En sammanfattning av effektergebnaten finns i tabell 9.

Tabell 9: Analys av sekundära effektmått, fullständigt analysset (N = 66) (studie 445-106)			
Analys	Medelvärde vid baslinjen (SD)	Absolut förändring t.o.m. vecka 12 Förändring inom gruppen (95 % KI)	Absolut förändring t.o.m. vecka 24 Förändring inom gruppen (95 % KI)*
ppFEV ₁ (procentenheter)	n=62 88,8 (17,7)	n=59 9,6 (7,3; 11,9)	n=59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R för andningsfunktion (poäng)	n=65 80,3 (15,2)	n=65 5,6 (2,9; 8,2)	n=65 7,0 (4,7; 9,2)
BMI för åldern, z-poäng	n=66 -0,16 (0,74)	n=58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n=33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Kroppsvikt för åldern, z-poäng	n=66 -0,22 (0,76)	n=58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n=33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Kroppslängd för åldern, z-poäng	n=66 -0,11 (0,98)	n=58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n=33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Antal pulmonella exacerbationer ^{††}	Ej tillämpl.	Ej tillämpl.	n=66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n=53 9,77 (2,68)	n=48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n=50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: standardavvikelse; KI: konfidensintervall; ppFEV₁: procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; CFQ-R Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (reviderat frågeformulär om cystisk fibros); BMI: kroppsmasseindex; LCI: lungclearanceindex.

* Inte alla deltagare som ingick i analyserna hade data tillgängliga för alla uppföljningsbesök, särskilt inte från vecka 16 och framåt. Möjligheten att samla in data vecka 24 försvårades av covid-19-pandemin. Data för vecka 12 påverkades mindre av pandemin.[†] Vid bedömning vecka 12.

[‡] Vid bedömning vecka 24.

^{††} En pulmonell exacerbation definierades som en förändring av antibiotikabehandling (i.v., inhalerad eller peroral) på grund av 4 eller fler av 12 förspecifierade sinopulmonella tecken/symtom.

[§] Antal händelser och uppskattad händelsefrekvens per år baserat på 48 veckor per år.

Studie 445-107

Studie 445-107 är en 192 veckor lång, tvådelad (del A och del B), öppen förlängningsstudie för att utvärdera säkerhet och effekt vid långvarig behandling med IVA/TEZ/ELX hos patienter som slutförde 445-106. Effektmått inkluderades som sekundära utfallsmått. Analysen av del A utfördes efter 96 veckor på 64 pediatrika patienter från 6 års ålder och uppåt. Efter ytterligare 96 veckors behandling påvisades bibehållna förbättringar av ppFEV₁, SwCl, CFQ-R RD-poäng och LCI_{2,5}, vilket överensstämmer med de resultat som observerades i studie 445-106.

Studie 445-116

I studie 445-116 resulterade behandling med IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA i en statistiskt signifikant förbättring under 24 veckor avseende det primära effektmåttet (LCI_{2,5}). Skillnaden (uttryckt som minsta kvadratmedelvärde) mellan IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA och placebo avseende absolut förändring av LCI_{2,5} från baslinjen till och med vecka 24 var -2,26 (95 % KI: -2,71; -1,81; $p < 0,0001$).

Studie 445-111

I studie 445-111 utvärderades det primära effektmåttet säkerhet och tolerabilitet under 24 veckor. Sekundära utfallsmått inkluderade en utvärdering av farmakokinetik och effektmått inklusive absolut förändring av svettklorid (se Farmakodynamisk effekt) och LCI_{2,5} från baslinjen till och med vecka 24. Se tabell 10 för sammanfattning av sekundära effektmått.

Tabell 10: Analys av sekundära effektmått, fullständigt analysset (studie 445-111)	
Analys	Förändring inom gruppen (95 % KI) för IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA
Absolut förändring av svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Absolut förändring av LCI _{2,5} från baslinjen till och med vecka 24	N = 63* -0,83 (-1,01, -0,66)
KI: konfidensintervall; LCI: lungclearanceindex. * LCI bedömdes bara på patienter i åldern 3 år och äldre vid screening.	

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för ELX, TEZ och IVA är likartad hos friska, vuxna försökspersoner och CF-patienter. Efter insättning av dosering en gång dagligen av ELX och TEZ och dosering två gånger dagligen av IVA uppnår plasmakoncentrationerna av ELX, TEZ och IVA steady state inom cirka 7 dagar för ELX, inom 8 dagar för TEZ och inom 3–5 dagar för IVA. När IVA/TEZ/ELX nått steady state är ackumuleringsnivån ungefär 3,6 för ELX, 2,8 för TEZ och 4,7 för IVA. Huvudsakliga farmakokinetiska parametrar för ELX, TEZ och IVA vid steady state hos CF-patienter 12 år och äldre visas i tabell 11.

Tabell 11: Genomsnittliga (SD) farmakokinetiska parametrar för ELX, TEZ och IVA vid steady state hos CF-patienter 12 år och äldre			
Dos	Aktiv substans	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h, ss} eller AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg var 12:e timme/ TEZ 100 mg och ELX 200 mg en gång dagligen	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: standardavvikelse; C _{max} : maximal observerad koncentration; AUC _{ss} : arean under kurvan för koncentration–tid vid steady state * AUC ₀₋₂₄ för ELX och TEZ och AUC _{0-12h} för IVA			

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för ELX när det ges peroralt med föda är cirka 80 %. ELX absorberas med en mediantid (intervall) till maximal koncentration (t_{max}) på ungefär 6 timmar (4 till 12 timmar), medan median (intervall) t_{max} för TEZ och IVA är ungefär 3 timmar (2 till 4 timmar) respektive 4 timmar (3 till 6 timmar). Exponering (AUC) för ELX ökar med ungefär 1,9–2,5 gånger vid administrering med måltid som innehåller en måttlig mängd fett jämfört med vid fasta. Exponeringen för IVA ökar ungefär 2,5–4 gånger när det administreras tillsammans med en måltid som innehåller fett jämfört med vid fasta. Exponeringen för TEZ påverkas inte av födointag (se avsnitt 4.2).

Eftersom exponeringarna för ELX var cirka 20 % lägre efter administrering av IVA/TEZ/ELX-granulat i förhållande till IVA/TEZ/ELX-referenstabletten, anses inte formuleringarna vara utbytbara.

Distribution

ELX är till >99 % bundet till plasmaproteiner och TEZ är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, båda främst till albumin. IVA är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, främst till albumin, och även till surt alfa-1-glykoprotein och humant gammaglobulin. Efter oral administrering av IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA var genomsnittet (± SD) för skenbar distributionsvolym för

ELX, TEZ och IVA 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) respektive 293 l (89,8). Varken ELX, TEZ eller IVA fördelas framför allt till röda blodkroppar hos människa.

Metabolism

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

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

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

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

Eliminering

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

Efter oral administrering av endast ¹⁴C-ELX utsöndrades den största delen av ELX (87,3 %) i faeces, primärt som metaboliter.

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

Efter oral administrering av endast ¹⁴C-IVA eliminerades majoriteten av IVA (87,8 %) i faeces efter metabolisk omvandling.

Utsöndring av ELX, TEZ och IVA i urinen som oförändrat läkemedel var försumbar.

Nedsatt leverfunktion

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

exponeringen (baserat på summerade värden för ELX och dess M23-ELX-metabolit) var 36 % högre AUC och 24 % högre C_{\max} jämfört med friska försökspersoner med matchande demografi (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Tezakaftor och ivakaftor

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

Ivakaftor

I en studie på enbart IVA hade försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion samma C_{\max} för IVA, men ungefär 2,0 gånger högre $AUC_{0-\infty}$ för IVA jämfört med friska försökspersoner med matchande demografi.

Nedsatt njurfunktion

ELX enbart eller i kombination med TEZ och IVA har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (estimerad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] mindre än 30 ml/min) eller hos patienter med njursjukdom i slutstadiet.

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

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

I en populationsfarmakokinetisk analys av 817 patienter som fick enbart TEZ eller TEZ i kombination med IVA i fas 2- eller fas 3-studier visades att lindrigt nedsatt njurfunktion (N = 172, eGFR 60 till mindre än 90 ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion (N = 8, eGFR 30 till mindre än 60 ml/min) inte ledde till någon signifikant påverkan på clearance av TEZ (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kön

De farmakokinetiska parametrarna för ELX (jämförelse mellan 244 män och 174 kvinnor), TEZ och IVA är likartade hos män och kvinnor.

Etnicitet

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

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

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

Äldre

I kliniska prövningar på IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA deltog inte ett tillräckligt antal patienter 65 år och äldre, varför ingen bedömning kan göras av om responsen hos dessa patienter skiljer sig från den hos yngre vuxna (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

I tabell 12 redovisas exponering per åldersgrupp för ELX, TEZ och IVA som observerats i fas 3-studier och bestämts med hjälp av populationsfarmakokinetisk analys. Exponeringen för ELX, TEZ och IVA hos patienter 2 år till under 18 år ligger inom samma intervall som hos vuxna patienter som är 18 år och äldre.

Ålder/ viktgrupp	Dos	ELX AUC _{0-24h,SS} (ig·h/ml)	M23-ELX AUC _{0-24h,SS} (ig·h/ml)	TEZ AUC _{0-24h,SS} (ig·h/ml)	M1-TEZ AUC _{0-24h,SS} (ig·h/ml)	IVA AUC _{0-12h,SS} (ig·h/ml)
Patienter i åldrarna 2 till < 6 år, 10 kg till < 14 kg (N=16)	IVA 60 mg en gång på morgonen TEZ 40 mg en gång dagligen ELX 80 mg en gång dagligen och IVA 59,5 mg en gång på kvällen	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Patienter i åldrarna 2 till < 6 år, ≥ 14 kg (N=59)	IVA 75 mg var 12:e timme TEZ 50 mg en gång dagligen ELX 100 mg en gång dagligen	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Patienter 6 till < 12 år < 30 kg (N=36)	IVA 75 mg var 12:e timme/ TEZ 50 mg 1 g dagl./ ELX 100 mg 1 g dagl.	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Patienter 6 till < 12 år ≥ 30 kg (N=30)	IVA 150 mg var 12:e timme/ TEZ 100 mg 1 g dagl./ ELX 200 mg 1 g dagl.	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Ungdomar (12 till < 18 år) (N=72)	IVA 150 mg var 12:e timme/ TEZ 100 mg 1 g dagl./ ELX 200 mg 1g dagl.	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)

Tabell 12. Genomsnittlig (SD) exponering för ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ och IVA vid steady state per åldersgrupp och administrerad dos						
Ålder/ viktgrupp	Dos	ELX AUC_{0-24h,SS} (ig·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h,SS} (ig·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h,SS} (ig·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h,SS} (ig·h/ml)	IVA AUC_{0-12h,SS} (ig·h/ml)
Vuxna (≥ 18 år) (N=179)	IVA 150 mg var 12:e timme/ TEZ 100 mg 1 g dagl./ ELX 200 mg 1 g dagl.	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Elexakaftor

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

Fertilitet och graviditet

Den högsta dos som inte gav biverkningar (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) på fertiliteten var 55 mg/kg/dag (dubbla maximala rekommenderade dosen till människa [MRHD]) baserat på summan av AUC för ELX och dess metabolit hos hanråttor och 25 mg/kg/dag (4 gånger MRHD baserat på summan av AUC för ELX och dess metabolit) hos honråttor. Vid doser överstigande maximal tolererad dos (MTD) är degeneration och atrofi av sädeskanaler kopplad till oligo-/aspermia och cellrester i epididymis hos råttor. I testiklar hos hund sågs minimal eller lindrig bilateral degeneration/atrofi av sädeskanalerna hos hanhundar som fått ELX 14 mg/kg/dag (15 gånger MRHD baserat på summan av AUC för ELX och dess metabolit). Detta gick inte tillbaka under återhämningsperioden, dock utan några följdillstånd. Vilken relevans dessa resultat har för människa är okänt.

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

Hos dräktiga råttor passerade ELX placenta.

Tezakaftor

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

Juvenila toxicitetsstudier på råttor som exponerats dag 7 till 35 postnalt (PND 7–35) visade att rättorna dog eller var döende, även vid låga doser. Fynden var dosrelaterade och generellt mer allvarliga när administreringen av tezakaftor påbörjades tidigare i den postnatala perioden. Exponering hos råttor från PND 21–49 visade ingen toxicitet vid den högsta dosen, vilket var ungefär två gånger så mycket som avsedd exponering hos människa. Tezakaftor och dess metabolit, M1-TEZ, är substrat för P-glykoprotein. Lägre nivåer av P-glykoproteinaktivitet i hjärnan hos yngre råttor resulterade i högre halter av tezakaftor och M1-TEZ i hjärnan. Dessa fynd är sannolikt inte relevanta för den indikerade pediatrika populationen 2 år och äldre, för vilka uttrycksnivåerna av P-glykoproteinaktivitet motsvarar de nivåer som observerats hos vuxna.

Ivakaftor

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

Fertilitet och graviditet

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

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

Studier på juvenila djur

Kataraktfynd sågs hos juvenila råttor som doserades från postnatal dag 7 till 35 vid exponeringsnivåer av IVA på 0,21 gånger MRHD baserat på systemisk exponering för IVA och dess metaboliter. Detta fynd har inte observerats hos foster från råtthonor som behandlades med IVA på gestationsdag 7 till 17, hos rättungar som exponerades för IVA via mjölkintag upp till postnatal dag 20, hos 7 veckor gamla råttor och inte heller hos 3,5 till 5 månader gamla hundar som behandlades med IVA. Det är okänt vilken potentiell relevans dessa fynd har hos människa (se avsnitt 4.4).

Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Hypromellos (E464)
Hypromellosacetatsuccinat
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Mannitol (E421)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Sukralos (E955)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Blandningen har visats vara stabil i en timme efter att den blandats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Biaxialt orienterad dospåse av polyetentereftalat/polyeten/folie/polyeten (BOPET/PE/folie/PE) med tryckt folielaminat.

Förpackningsstorlek på 28 dospåsar (4 veckoplånboksförpackningar, var och en med 7 dospåsar).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1468/003

EU/1/20/1468/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 augusti 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

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

1. Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

- **Skyldighet att genomföra åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, inom angiven tidsram, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare karakterisera den långsiktiga effekten hos barn med CF som är heterozygota för F508<i>del</i> och är i åldern 2 till och med 5 år ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten av en registerbaserad långtidsstudie av effektiviteten som jämför sjukdomsprogressionen hos barn med CF som är heterozygota för F508<i>del</i>-CFTR och är i åldern 2 till och med 5 år vid tidpunkten för insättande av Kaftrio-behandling jämfört med sjukdomsprogressionen hos en samtidigt matchad kohort av barn med CF som aldrig har fått Kaftrio-behandling, utöver en longitudinell historisk kohort, enligt ett överenskommet protokoll.</p>	<p>Inlämnande av komplett protokoll senast i juni 2024</p> <p>Rekrytering slutförd senast i december 2024</p> <p>Förfalldatum för den slutgiltiga rapporten 31 december 2029</p>

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Ta tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.

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

Öppna

För in fliken nedan för att stänga

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1468/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kaftrio 37,5/25/50 tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Ta tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.

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

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1468/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Ta tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.

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

Öppna

För in fliken nedan för att stänga

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1468/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kaftrio 75/50/100 tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Ta tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.

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

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1468/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat i dospåse
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

En dospåse innehåller 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor, 100 mg elexacaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat i dospåse

28 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 7 dospåsar per plånboksförpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Användningsinstruktioner

Blanda hela innehållet i en dospåse med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och inta hela blandningen.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Lyft här för att öppna

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1468/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INTERMEDIÄRA FÖRPACKNINGEN

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat i dospåse
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

En dospåse granulat innehåller 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor och 100 mg elexacaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat i dospåse

7 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Användningsinstruktioner

Blanda hela innehållet i en dospåse med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och inta hela blandningen.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Använd alla 7 dagarnas doser innan du börjar med en ny plånboksförpackning.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1468/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat i dospåse
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Varje dospåse med granulat innehåller 60 mg ivacaftor, 40 mg tezacaftor, 80 mg elexacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat i dospåse

28 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 7 dospåsar per plånboksförpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Användningsinstruktioner

Blanda hela innehållet i en dospåse med 5 ml åldersanpassad mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och inta hela blandningen.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Lyft här för att öppna

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1468/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INTERMEDIÄRA FÖRPACKNINGEN

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat i dospåse
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Varje dospåse med granulat innehåller 60 mg ivacaftor, 40 mg tezacaftor, 80 mg elexacaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat i dospåse

7 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Användningsinstruktioner

Blanda hela innehållet i en dospåse med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och inta hela blandningen.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Använd alla 7 dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1468/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmdragerade tabletter

ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Kaftrio är och vad det används för

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

Kaftrio använt tillsammans med ivakaftor är avsett för **patienter från 6 års ålder som har CF med minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen** (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio är avsett för långtidsbehandling.

Kaftrio verkar på ett protein som kallas CFTR. Detta protein är skadat hos vissa personer med CF, om de har en mutation i *CFTR*-genen.

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Kaftrio

Ta inte Kaftrio:

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

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

Varningar och försiktighet

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

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

- Depression (inklusive självmordstankar och självmordsbeteenden) har rapporterats hos patienter som tar Kaftrio, vanligtvis inom de första tre månaderna av behandlingen. Kontakta omedelbart läkare om du (eller någon som tar detta läkemedel) får något av följande symtom som kan vara tecken på depression: nedstämdhet eller förändrat humör, oro, känslomässigt obehag eller tankar på att skada dig själv eller begå självmord.
- **Tala med läkare om du har njurbesvär** eller har haft det tidigare.
- **Tala med läkare** innan behandlingen med Kaftrio påbörjas om du har fått **ett organtransplantat**.
- **Tala med läkare** om du använder ett hormonellt preventivmedel – det gäller till exempel kvinnor som använder p-piller. Sannolikheten kan vara större för att få hudutslag när du tar Kaftrio.
- **Din läkare kan göra synundersökningar** före och under behandlingen med Kaftrio. Grumling av ögats lins (grå starr), utan någon effekt på synen, har inträffat hos en del barn och ungdomar som får behandlingen.

Barn under 6 år

Kaftrio får inte ges till barn under 6 års ålder, eftersom det inte är känt om Kaftrio-tabletter är säkra och effektiva hos barn i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Kaftrio

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

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

Kaftrio med mat och dryck

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

Graviditet och amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Kaftrio innehåller natrium

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

3. Hur du tar Kaftrio

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

Läkaren avgör vad som är rätt dos för dig.

Kaftrio tas vanligen med ivakaftor.

Rekommenderad dos för barn från 6 års ålder

Ålder	Vikt	Morgondos	Kvällsdos
6 år upp till 12 år	< 30 kg	Två tabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexakaftor 50 mg	En tablett ivakaftor 75 mg
6 år upp till 12 år	≥ 30 kg	Två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg	En tablett ivakaftor 150 mg
12 år och äldre	-	Två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg	En tablett ivakaftor 150 mg

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

Tablettarna är avsedda för att sväljas.

Ta både Kaftrio- och ivakaftor-tablettarna tillsammans med mat som innehåller fett.

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

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

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

Svälj tablettarna hela. Tablettarna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs.

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

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

Om du har tagit för stor mängd av Kaftrio

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

Om du har glömt att ta Kaftrio

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

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

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

Om du slutar att ta Kaftrio

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar

Möjliga tecken på leverbesvär

Leverskada och försämrad leverfunktion hos personer med svår leversjukdom. Försämringen av leverfunktionen kan vara allvarlig och transplantation kan behövas.

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

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

Depression. Tecken på detta är bland annat nedstämdhet eller förändrat humör, oro och känslomässigt obehag.

Kontakta genast läkare om du får något av dessa symtom.

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

- hudutslag (vanligare hos kvinnor än hos män).

Kontakta genast läkare om du får hudutslag.

Andra biverkningar som ses med Kaftrio:

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

- huvudvärk

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

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

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

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

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

Ingen känd frekvens (kan inte fastställas från tillgängliga data)

- leverskada
- ökad nivå av bilirubin (blodprov av levervärde).

Ytterligare biverkningar hos ungdomar

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Kaftrio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor.

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 37,5 mg ivakaftor, 25 mg tezakaftor och 50 mg elexakaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmdragerade tabletter

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

- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: Hypromellos (E464), hypromellosacetatsuccinat, natriumlaurilsulfat (E487), kroskarmellosnatrium (E468), mikrokristallin cellulosa (E460(i)) och magnesiumstearat (E470b).
 - Filmdragering: Hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), titandioxid (E171), talk (E553b), gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmdragerade tabletter är ljusorange, kapselformade tabletter präglade med "T50" på ena sidan och omärkta på den andra.

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

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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/Sími/Τηλ/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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Bipacksedel: Information till patienten

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat i dospåse
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat i dospåse
ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för ditt barn.

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Kaftrio är och vad det används för

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

Kaftrio använt tillsammans med ivakaftor är avsett för **patienter i åldern 2 år upp till 6 år som har CF med minst en *F508del*-mutation** i *CFTR*-genen (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio är avsett för långtidsbehandling.

Kaftrio verkar på ett protein som kallas CFTR. Detta protein är skadat hos vissa personer med CF, om de har en mutation i *CFTR*-genen.

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

Kaftrio (som tas med ivakaftor) underlättar barnets andning genom att förbättra lungfunktionen. Du kan också märka att ditt barn inte blir sjuk lika ofta eller lättare går upp i vikt.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Kaftrio

Ge inte ditt barn Kaftrio:

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

Tala med barnets läkare och ge inte barnet detta läkemedel, om detta stämmer in på barnet.

Varningar och försiktighet

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

Kontakta genast läkare om ditt barn får några symtom på leverbesvär. Dessa anges i avsnitt 4.

- Depression (inklusive självmordstankar och självmordsbeteenden) har rapporterats hos patienter som tar Kaftrio, vanligtvis inom de första tre månaderna av behandlingen. Kontakta omedelbart läkare om ditt barn får något av följande symtom som kan vara tecken på depression: nedstämdhet eller förändrat humör, oro, känslomässigt obehag eller tankar på att skada dig själv eller begå självmord.
- **Tala med barnets läkare om barnet har njurbesvär** eller har haft det tidigare.
- **Tala med barnets läkare** innan behandlingen med Kaftrio påbörjas om barnet har fått **ett organtransplantat**.
- **Barnets läkare kan göra synundersökningar** före och under behandlingen med Kaftrio. Grumling av ögats lins (grå starr), utan någon effekt på synen, har inträffat hos en del barn och ungdomar som får behandlingen.

Barn under 2 år

Kaftrio-granulat får inte ges till barn under 2 års ålder, eftersom det inte är känt om Kaftrio-granulat är säkert och effektivt hos barn i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Kaftrio

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

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

Kaftrio med mat och dryck

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

Körförmåga och användning av maskiner

Kaftrio kan ge ditt barn yrsel. Om barnet känner sig yr ska han/hon inte cykla eller göra något annat som kräver full uppmärksamhet.

Kaftrio-granulat innehåller laktos och natrium

Om ditt barn inte tål vissa sockerarter bör du kontakta läkaren innan barnet tar detta läkemedel.

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

3. Hur du tar Kaftrio

alltid ditt barn detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga barnets läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Barnets läkare avgör vad som är rätt dos för barnet. Ditt barn måste fortsätta att använda alla andra läkemedel, om inte läkaren säger att barnet ska sluta att använda något av dem.

Kaftrio tas vanligen med ivakaftor.

Rekommenderad dos för barn i åldern 2 år upp till 6 år

Ålder	Vikt	Morgondos	Kvällsdos
2 år upp till 6 år	10 kg till < 14 kg	En dospåse ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg/elexakaftor 80 mg-granulat	En dospåse ivakaftor 59,5 mg-granulat
	≥ 14 kg	En dospåse ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg-granulat	En dospåse ivakaftor 75 mg-granulat

Ge barnet morgon- och kvällsdosen med ungefär 12 timmars mellanrum.

Granulatet är avsett för att sväljas.

Så här förbereder du Kaftrio-granulatet:

- Håll dospåsen med den streckade linjen uppåt.
- Skaka dospåsen försiktigt så att Kaftrio-granulatet hamnar på botten.
- Riv eller klipp upp dospåsen längs den streckade linjen.
- Håll försiktigt ut granulatet i påsen i 1 tesked (5 ml) mjuk mat eller vätska i en liten behållare (t.ex. en tom skål).
 - Maten eller vätskan ska vara rumstempererad eller svalare.
 - Exempel på mjuk mat eller vätska är mosad frukt, smaksatt yoghurt och mjölk eller juice.
- Blanda Kaftrio-granulatet med mat eller vätska.

Ge Kaftrio inom 1 timme efter att det har blandats. Se till att barnet tar allt läkemedel.

Ge både Kaftrio- och ivakaftor-doserna tillsammans med mat som innehåller fett.

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

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

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

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

Om barnet har tagit för stor mängd av Kaftrio

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

Om du har glömt att ge barnet Kaftrio

Om du har glömt att ge barnet en dos, ta reda på hur lång tid som har gått sedan du glömde dosen.

- **Om det har gått mindre än 6 timmar** sedan du glömde dosen, antingen på morgonen eller kvällen, ge den glömda dosen så snart som möjligt. Fortsätt sedan med det vanliga schemat enligt ordinationen.
- Om det har gått **mer än 6 timmar**:
 - **Om du har glömt att ge barnet en morgondos** av Kaftrio, ge den så snart du kommer ihåg det. Ge inte kvälldosen av ivakaftor. Ge nästa morgondos vid den vanliga tidpunkten.
 - **Om du har glömt att ge barnet en kvälldos** av ivakaftor ska du inte ge den glömda dosen. Vänta till nästa dag och ge morgondosen av Kaftrio som vanligt.

Ge **inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ge barnet Kaftrio

Ge Kaftrio till ditt barn under så lång tid som barnets läkare rekommenderar. Sluta inte såvida inte läkaren råder dig att göra det.

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

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar

Möjliga tecken på leverbesvär

Leverskada och försämrad leverfunktion hos personer med svår leversjukdom. Försämringen av leverfunktionen kan vara allvarlig och transplantation kan behövas.

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

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

Depression. Tecken på detta är bland annat nedstämdhet eller förändrat humör, oro och känslomässigt obehag.

Kontakta genast läkare om barnet får något av dessa symtom.

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

- hudutslag (vanligare hos kvinnor än hos män).

Kontakta genast barnets läkare om du får hudutslag.

Andra biverkningar som ses med Kaftrio:

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

- huvudvärk

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

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

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

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

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

Ingen känd frekvens (kan inte fastställas från tillgängliga data):

- leverskada
- ökad nivå av bilirubin (blodprov av levervärde).

Ytterligare biverkningar hos ungdomar

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Kaftrio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat

Varje dospåse innehåller 60 mg ivakaftor, 40 mg tezakaftor och 80 mg elexakaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat

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

- Övriga innehållsämnen är: kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551), kroskarmellosnatrium (E468), hypromellos (E464), hypromellosacetatsuccinat, laktosmonohydrat, magnesiumstearat (E470b), mannitol (E421), natriumlaurilsulfat (E487) och sukralos (E955).

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulat är ett vitt till benvitt, sötat, ej smaksatt granulat i en försluten dospåse.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulat är ett vitt till benvitt, sötat, ej smaksatt granulat i en försluten dospåse.

Kaftrio finns i förpackningar om 28 dospåsar (4 veckoplånboksförpackningar, var och en med 7 dospåsar).

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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/Sími/Τηλ/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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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