

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmovertrukne tabletter
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg deutivacaftor, 20 mg tezacaftor og vanzacaftorcalcium-dihydrat svarende til 4 mg vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg deutivacaftor, 50 mg tezacaftor og vanzacaftorcalcium-dihydrat svarende til 10 mg vanzacaftor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmovertrukne tabletter

Lilla, rund tablet præget med "V4" på den ene side og blank på den anden side (7,35 mm i diameter).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

Lilla, kapselformet tablet præget med "V10" på den ene side og blank på den anden side (15 mm × 7 mm).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Alyftrek tabletter er indiceret til behandling af cystisk fibrose (CF) hos personer i alderen 6 år og ældre, som har mindst én ikke-klasse I-mutation i *CFTR*-genet (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Alyftrek må kun ordineres af læger med erfaring i behandling af CF. Hvis personen med CF har en ukendt genotype, skal der anvendes en nøjagtig og valideret genotypebestemmelsesmetode til at bekræfte tilstedeværelse af mindst én *CFTR*-mutation, der er responsiv ifølge kliniske og/eller *in vitro* data (ved anvendelse af et assay til genotypebestemmelse) (se pkt. 5.1). Alyftrek må kun anvendes til personer, der er diagnosticeret med CF. En CF-diagnose skal være baseret på diagnostiske retningslinjer og en klinisk vurdering.

Der er et begrænset antal personer med CF, der har mutationer, der ikke er vist i tabel 4, som måske kan reagere på behandling. I disse tilfælde kan behandling overvejes, hvis lægen vurderer, at de potentielle fordele opvejer de potentielle risici, og under tæt lægelig overvågning. Dette udelukker personer med CF, der har to klasse I (nul)-mutationer (mutationer, som man ved ikke danner CFTR-protein), da de ikke forventes at reagere på modulatorterapi (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

Dosering

Monitorering af transaminaser (ALAT og ASAT) og totalbilirubin anbefales for alle patienter, før behandlingen indledes, hver 3. måned i løbet af det første års behandling og derefter årligt. For patienter med leversygdom eller forhøjede transaminaser i anamnesen skal hyppigere monitorering overvejes (se pkt. 4.4).

Voksne og pædiatriske patienter i alderen 6 år og ældre skal doseres ifølge tabel 1.

Tabel 1: Doseringsanbefalinger for personer med CF i alderen 6 år og ældre		
Alder	Vægt	Daglig dosis (én gang dagligt)
≥ 6 år	< 40 kg	Tre tabletter med deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
	≥ 40 kg	To tabletter med deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg

Hele dosen skal tages samlet sammen med fedtholdig mad én gang dagligt på omtrent samme tidspunkt hver dag (se Administration).

Glemte dosis

Hvis der er gået 6 timer eller mindre siden den glemte dosis, skal den glemte dosis tages så hurtigt som muligt, og behandlingen skal fortsættes efter den oprindelige plan dagen efter.

Hvis der er gået mere end 6 timer siden den glemte dosis, skal den glemte dosis springes over, og behandlingen skal fortsættes efter den oprindelige plan dagen efter.

Samtidig anvendelse af CYP3A-hæmmere

Ved administration samtidig med moderate CYP3A-hæmmere (f.eks. fluconazol, erythromycin, verapamil) eller potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin eller clarithromycin) skal dosis reduceres som anbefalet i tabel 2 (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabel 2: Doseringsplan for anvendelse samtidig med moderate eller potente CYP3A-hæmmere			
Alder	Vægt	Moderate CYP3A-hæmmere	Potente CYP3A-hæmmere
≥ 6 år	< 40 kg	To tabletter med deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg hver anden dag	To tabletter med deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg én gang ugentligt
	≥ 40 kg	Én tablet med deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg hver anden dag	Én tablet med deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg én gang ugentligt

Specielle populationer

Ældre

Der er ingen anbefaling om dosisjustering for den ældre patientpopulation (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A)

Der er ingen anbefaling om dosisjustering. Leverfunktionstest skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B)

Anvendelse frarådes. D-IVA/TEZ/VNZ må kun overvejes, når der er et klart lægeligt behov, og fordelene opvejer risikoen. I tilfælde af anvendelse er der ingen anbefaling om dosisjustering. Leverfunktionstest skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C)

Må ikke anvendes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen anbefaling om dosisjustering for personer med CF, der har let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der er ingen erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

D-IVA/TEZ/VNZ's sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 6 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen kliniske forsøgsdata. D-IVA/TEZ/VNZ må ikke anvendes til børn, der er under 1 år, på grund af sikkerhedsrelaterede fund hos unge rotter i forsøg med tezacaftor (se pkt. 5.3).

Administration

Til oral anvendelse. Personer med CF skal informeres om, at tabletterne skal sluges hele. Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles, før de sluges, da der på nuværende tidspunkt ikke foreligger kliniske data til støtte for andre administrationsmetoder.

Tabletterne skal tages sammen med fedtholdig mad. Måltider eller snacks er fedtholdige, hvis de for eksempel er tilberedt med smør eller olie eller indeholder æg, ost, nødder, sødmælk eller kød (se pkt. 5.2).

Mad eller drikkevarer, der indeholder grapefrugt, skal undgås under behandlingen (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forhøjede transaminaser og leverskade

Der er indberettet tilfælde af leversvigt, som medførte transplantation, inden for de første 6 måneders behandling hos patienter med og uden eksisterende fremskreden leversygdom, der tog et lægemiddel indeholdende elexacaftor, tezacaftor og ivacaftor, dvs. ét aktivt stof, der er det samme som i Alyftrek (tezacaftor) og ét, der ligner (ivacaftor). Forhøjede transaminaser er almindeligt hos personer med CF og er blevet observeret hos nogle personer med CF, der blev behandlet med D-IVA/TEZ/VNZ (se pkt. 4.8). Hos patienter, der tog IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA, var forhøjede transaminaser undertiden forbundet med samtidige forhøjelser i totalbilirubin. Vurdering af transaminaser (ALAT og ASAT) og totalbilirubin anbefales for alle personer med CF, før behandlingen indledes, hver 3. måned i løbet af det første års behandling og derefter årligt. For personer med CF, der har leversygdom eller forhøjede transaminaser i anamnesen, skal hyppigere monitorering overvejes.

Behandlingen skal afbrydes, og serumtransaminaser og totalbilirubin skal straks måles, hvis en patient udvikler kliniske tegn eller symptomer, der tyder på leverskade (f.eks. gulsot og/eller mørkfarvet urin, uforklarlig kvalme eller opkastning, smerter i øvre højre kvadrant eller anoreksi). Doseringen skal afbrydes i tilfælde af ALAT eller ASAT $> 5 \times$ gange den øvre normalgrænse (ULN) eller ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN med bilirubin $> 2 \times$ ULN. Laboratorietest skal følges tæt, indtil tallene er normaliseret. Efter normalisering skal fordele og risici ved at genoptage behandlingen overvejes (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Patienter, der genoptager behandlingen efter en afbrydelse, skal monitoreres tæt.

Hos personer med CF, der har eksisterende fremskreden leversygdom (f.eks. cirrose eller portal hypertension), skal D-IVA/TEZ/VNZ anvendes med forsigtighed og kun, hvis fordelene forventes at opveje risiciene. Hvis det anvendes til disse patienter, skal de monitoreres tæt efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Patienter, der har fået afbrudt eller seponeret et lægemiddel indeholdende tezacaftor eller ivacaftor pga. bivirkninger

Der foreligger ingen sikkerhedsdata for D-IVA/TEZ/VNZ hos patienter, der tidligere har fået afbrudt eller seponeret behandling med et lægemiddel indeholdende tezacaftor eller ivacaftor pga. bivirkninger. Fordelene og risiciene skal overvejes, før D-IVA/TEZ/VNZ anvendes til disse patienter. Hvis D-IVA/TEZ/VNZ anvendes til disse patienter, skal de monitoreres tæt i det omfang, det er klinisk relevant.

Nedsat leverfunktion

Behandling af patienter med moderat nedsat leverfunktion frarådes. For personer med CF, der har moderat nedsat leverfunktion, bør anvendelse af D-IVA/TEZ/VNZ kun overvejes, når der er et klart lægeligt behov, og fordelene forventes at opveje risiciene. Hvis det anvendes, er dosisjustering ikke nødvendig.

Patienter med svært nedsat leverfunktion må ikke behandles med D-IVA/TEZ/VNZ (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Depression og andre psykiske forstyrrelser

Depression og angst er blevet indberettet hos patienter behandlet med D-IVA/TEZ/VNZ. Der er indberettet tilfælde af adfærdsændringer og insomni hos patienter, der har taget et lægemiddel indeholdende elexacaftor, tezacaftor og ivacaftor, som i forhold til Alyftrek indeholder den samme aktive bestanddel (tezacaftor) og en tilsvarende aktiv bestanddel (ivacaftor).

I nogle tilfælde blev der indberettet forbedring af symptomer efter seponering af behandlingen. Patienter (og omsorgspersoner) skal gøres opmærksom på behovet for overvågning for nedtrykt

humør, selvmordstanker, søvnforstyrrelser eller usædvanlige ændringer i adfærd og instrueres i at informere deres læge, hvis disse symptomer forekommer (se pkt. 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen erfaring med D-IVA/TEZ/VNZ hos personer med CF, der har svært nedsat nyrefunktion/nyresygdom i slutstadiet. Derfor rådes der til forsigtighed i denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

Mutationer, hvor det er usandsynligt, at de reagerer på modulatorterapi

Patienter med en genotype, der består af to *CFTR*-mutationer, som man ved ikke danner CFTR-protein (dvs. to klasse I-mutationer), forventes ikke at reagere på behandling.

Kliniske studier, der sammenligner D-IVA/TEZ/VNZ med TEZ/IVA eller IVA

Der er ikke udført noget klinisk studie, der direkte sammenligner D-IVA/TEZ/VNZ med TEZ/IVA eller IVA hos patienter, der ikke har *F508del*-varianter.

Organtransplanterede patienter

D-IVA/TEZ/VNZ er ikke undersøgt hos personer med CF, der har gennemgået organtransplantation. Derfor frarådes anvendelse til transplanterede patienter. I tilfælde af anvendelse, se pkt. 4.5 for interaktioner med almindeligt anvendte immunsuppressiva.

Hændelser med udslæt

Forekomsten af hændelser med udslæt var højere hos kvinder end hos mænd, især hos kvinder, der tog hormonal kontraception. Det kan ikke udelukkes, at hormonal kontraception spiller en rolle i forekomsten af udslæt. For personer med CF, der bruger hormonal kontraception, og som udvikler udslæt, skal afbrydelse af behandlingen med D-IVA/TEZ/VNZ og hormonal kontraception overvejes. Når udslættet er væk, skal det overvejes, om det er hensigtsmæssigt at genoptage D-IVA/TEZ/VNZ uden hormonal kontraception. Hvis udslættet ikke vender tilbage, kan det overvejes at genoptage hormonal kontraception (se pkt. 4.5 og 4.8).

Ældre

Kliniske studier af D-IVA/TEZ/VNZ omfattede ikke et tilstrækkeligt antal personer med CF i alderen 65 år og ældre til at afgøre, om responset hos disse patienter er forskelligt fra responset hos yngre voksne. Dosisanbefalingerne er baseret på den farmakokinetiske profil og viden fra studier med tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) i kombination med ivacaftor (IVA) og ivacaftor (IVA) som monoterapi (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaktioner med lægemidler

CYP3A-induktorer

Eksposeringer for vanzacaftor (VNZ), tezacaftor (TEZ) og deutivacaftor (D-IVA) forventes at falde ved samtidig brug af moderate eller potente CYP3A-induktorer, eventuelt med reduktion af D-IVA/TEZ/VNZ's virkning til følge. Administration samtidig med moderate eller potente CYP3A-induktorer anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

CYP3A-hæmmere

Eksposering for VNZ, TEZ og D-IVA stiger, når de administreres samtidig med moderate eller potente CYP3A-hæmmere. Dosen skal derfor reduceres, når det anvendes samtidig med moderate eller potente CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.5).

Katarakt

Der er indberettet tilfælde af ikke-kongenit linseuklarhed uden påvirkning af synet hos personer under 18 år med CF, der blev behandlet med ivacaftor (IVA)-holdige regimer. Selvom der i nogle af tilfældene var andre risikofaktorer til stede (såsom brug af kortikosteroider, stråleeksponering), kan en mulig risiko, som kan tilskrives behandlingen med IVA, ikke udelukkes. Da D-IVA er en deutereret isotopolog af IVA, anbefales øjenundersøgelser ved *baseline* og som opfølgning hos personer under 18 år med CF, som begynder på behandling med D-IVA/TEZ/VNZ (se pkt. 5.3).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der påvirker farmakokinetikken for D-IVA/TEZ/VNZ

CYP3A-induktorer

VNZ, TEZ og D-IVA er substrater for CYP3A. VNZ og D-IVA er følsomme substrater for CYP3A. Samtidig anvendelse af CYP3A-induktorer kan medføre nedsat eksponering og dermed nedsat effekt af D-IVA/TEZ/VNZ. Administration samtidig med moderate eller potente CYP3A-induktorer anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Eksempler på moderate eller potente CYP3A-induktorer omfatter:

- rifampicin, rifabutin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) og efavirenz

CYP3A-hæmmere

Administration samtidig med itraconazol, en potent CYP3A-hæmmer, øgede VNZ's AUC 10,5 gange, TEZ's AUC 4,0 til 4,5 gange og D-IVA's AUC 11,1 gange. D-IVA/TEZ/VNZ-dosen skal reduceres, når det anvendes samtidig med potente CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eksempler på potente CYP3A-hæmmere omfatter:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol og voriconazol
- telithromycin og clarithromycin

Simuleringer har indikeret, at administration samtidig med moderate CYP3A-hæmmere kan øge AUC for VNZ, TEZ og D-IVA henholdsvis 2,4 til 3,9 gange, 2,1 gange og 2,9 til 4,8 gange.

D-IVA/TEZ/VNZ-dosen skal reduceres, når den anvendes samtidig med moderate CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eksempler på moderate CYP3A-hæmmere omfatter:

- fluconazol
- erythromycin
- verapamil

Administration af D-IVA/TEZ/VNZ sammen med grapefrugtjuice, som indeholder en eller flere bestanddele, der i moderat grad hæmmer CYP3A, kan øge eksponeringen for VNZ, TEZ og D-IVA. Mad eller drikkevarer, der indeholder grapefrugt, skal undgås under behandlingen (se pkt. 4.2).

Ciprofloxacin

D-IVA/TEZ/VNZ er ikke blevet evalueret for anvendelse samtidig med ciprofloxacin. Ciprofloxacin havde imidlertid ingen klinisk relevant virkning på eksponeringen for TEZ eller IVA og forventes ikke at have en klinisk relevant virkning på eksponeringen for VNZ eller D-IVA. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig ved administration af D-IVA/TEZ/VNZ samtidig med ciprofloxacin.

Lægemidler, der påvirkes af VNZ, TEZ og D-IVA

CYP2C9-substrater

D-IVA kan hæmme CYP2C9. Det anbefales derfor at monitorere den internationale normaliserede ratio (INR) ved administration af D-IVA/TEZ/VNZ samtidig med warfarin. Andre lægemidler, som D-IVA/TEZ/VNZ kan øge eksponeringen for, omfatter glimepirid og glipizid. Disse lægemidler skal anvendes med forsigtighed.

Potentiale for interaktion med transportører

D-IVA/TEZ/VNZ er ikke blevet evalueret for anvendelse samtidig med P-glycoprotein (P-gp)-substrater. Administration af tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) samtidig med digoxin, et følsomt P-gp-substrat, øgede imidlertid digoxins AUC 1,3 gange. Administration af D-IVA/TEZ/VNZ kan øge den systemiske eksponering for lægemidler, der er følsomme P-gp-substrater, hvilket kan øge eller forlænge deres terapeutiske virkning og bivirkninger. Ved administration samtidig med digoxin eller andre P-gp-substrater med et snævert terapeutisk indeks, såsom ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus, skal der udvises forsigtighed og anvendes relevant monitorering.

Baseret på *in vitro*-data har VNZ, TEZ og D-IVA et lavt potentiale for hæmning af OATP1B1 i klinisk relevante koncentrationer. D-IVA's potentiale for hæmning af OATP1B1 *in vitro* svarer til IVA's. Administration af TEZ/IVA samtidig med pitavastatin, et OATP1B1-substrat, havde ingen klinisk relevant virkning på eksponeringen for pitavastatin.

Substrater for brystcancerresistensprotein (BCRP)

VNZ og D-IVA er hæmmere af BCRP *in vitro*. Anvendelse af D-IVA/TEZ/VNZ samtidig med BCRP-substrater kan øge eksponeringen for disse substrater. Dette er dog ikke blevet undersøgt klinisk. Ved administration samtidig med substrater for BCRP skal der udvises forsigtighed og anvendes relevant monitorering.

Hormonel kontraception

D-IVA/TEZ/VNZ er ikke blevet evalueret for anvendelse samtidig med oral kontraception. TEZ i kombination med IVA og IVA alene er blevet undersøgt med ethinylestradiol/norethindron og viste sig ikke at have nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for den orale kontraception. VNZ, TEZ og D-IVA har et lavt potentiale for induktion eller hæmning af CYP3A *in vitro*. Det forventes ikke, at D-IVA/TEZ/VNZ vil påvirke virkningen af orale kontraceptiva.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 graviditeter) fra anvendelse af D-IVA/TEZ/VNZ til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige

virksomheder hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Alyftrek undgås under graviditeten.

Amning

Begrænsede data viser, at TEZ udskilles i human mælk og er blevet kvantificeret i plasma fra nyfødte/spædbørn ammet af behandlede kvinder. VNZ udskilles i mælken hos diegivende hunrotter. Virkningen af D-IVA er ikke blevet evalueret, men begrænsede data viser, at IVA udskilles i human mælk og er blevet kvantificeret i plasma fra nyfødte/spædbørn ammet af behandlede kvinder.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttet, om amning skal ophøre eller behandling med Alyftrek seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af VNZ, TEZ og D-IVA på fertiliteten hos mennesker. Virkningerne af D-IVA på fertiliteten er ikke blevet evalueret hos rotter, men IVA havde en virkning på fertiliteten hos hun- og hanrotter. VNZ og TEZ havde ingen virkninger på fertilitets- og reproduktionsparametre hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

D-IVA/TEZ/VNZ påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er indberettet svimmelhed hos personer med CF, der får TEZ/IVA i kombination med IVA samt IVA som monoterapi (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever svimmelhed, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De almindeligste bivirkninger hos personer med CF i alderen 12 år og ældre, der behandles med Alyftrek, omfatter hovedpine (15,8 %) og diarré (12,1 %). Hyppigheden af behandlingsseponering som følge af bivirkninger i kliniske studier er 3,8 %. De almindeligste bivirkninger, der medførte behandlingsseponering, var forhøjet alaninaminotransferase (1,5 %) og forhøjet aspartataminotransferase (1,3 %).

De hyppigst forekommende alvorlige bivirkninger, der opstod med Alyftrek, var forhøjet ALAT (0,4 %) og forhøjet ASAT (0,4 %).

Tabel over bivirkninger

Tabel 3 viser bivirkninger observeret med D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA i kombination med IVA og IVA som monoterapi. Bivirkningerne er rangordnet under MedDRA-hyppighedskategorierne: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Bivirkninger efter foretrukken terminologi, forekomst og hyppighed		
Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektion	meget almindelig
	Nasopharyngitis	meget almindelig
	Influenza*	meget almindelig
	Rhinitis	almindelig
Psykiske forstyrrelser	Depression*	almindelig

Tabel 3: Bivirkninger efter foretrukken terminologi, forekomst og hyppighed		
Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
	Angst*	almindelig
Nervesystemet	Hovedpine*	meget almindelig
	Svimmelhed	meget almindelig
Øre og labyrint	Øresmerter	almindelig
	Øregene	almindelig
	Tinnitus	almindelig
	Trommehindehyperæmi	almindelig
	Vestibulær forstyrrelse	almindelig
	Propper i ørerne	ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Orofaryngealsmerter	meget almindelig
	Tilstopet næse	meget almindelig
	Bihulebetændelse	almindelig
	Faryngealt erythema	almindelig
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter	meget almindelig
	Diarré*	meget almindelig
	Kvalme	almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjede transaminaser	meget almindelig
	Forhøjet alaninaminotransferase*	almindelig
	Forhøjet aspartataminotransferase*	almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt*	almindelig
Det reproduktive system og mammae	Knude i brystet	almindelig
	Brystbetændelse	ikke almindelig
	Gynækomasti	ikke almindelig
	Brystvorteforstyrrelse	ikke almindelig
	Brystvortesmerter	ikke almindelig
Undersøgelser	Bakterier i sputum	meget almindelig
	Forhøjet blodkreatinfosfokinase*	almindelig

* Bivirkninger observeret under kliniske studier med deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede transaminaser

I studie 121-102 og 121-103 var forekomsten af maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) $> 8 \times$, $> 5 \times$ eller $> 3 \times$ ULN henholdsvis 1,3 %, 2,5 % og 6,0 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Forekomsten af bivirkningen forhøjede transaminaser var 9,0 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Ud af de deltagere, der blev behandlet med D-IVA/TEZ/VNZ, fik 1,5 % seponeret behandlingen pga. forhøjede transaminaser.

I studie 121-105, kohorte B1, hos personer med CF i alderen 6 til under 12 år, var forekomsten af maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) $> 8 \times$, $> 5 \times$ og $> 3 \times$ ULN henholdsvis 0 %, 1,3 % og 3,8 %.

Hændelser med udslæt

I studie 121-102 og 121-103 var forekomsten af hændelser med udslæt (f.eks. udslæt, kløende udslæt) 11,0 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Hændelserne med udslæt var som regel lette til moderate i

sværhedsgrad. Forekomsten af hændelser med udslæt var 9,4 % hos mænd og 13,0 % hos kvinder (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjet kreatinfosfokinase

I studie 121-102 og 121-103 var forekomsten af maksimal kreatinfosfokinase $> 5 \times \text{ULN}$ 7,9 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Ud af de deltagere, der blev behandlet med D-IVA/TEZ/VNZ, fik 0,2 % seponeret behandlingen pga. forhøjet kreatinfosfokinase.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsdataene for D-IVA/TEZ/VNZ i studie 121-105, kohorte B1, blev evalueret hos 78 personer med CF i alderen 6 til under 12 år. Sikkerhedsdataene for D-IVA/TEZ/VNZ i studie 121-102 og studie 121-103 blev evalueret hos 67 personer med CF i alderen 12 til under 18 år. Der er generel overensstemmelse mellem sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter og for voksne patienter.

Forhøjede transaminaser

I studie 121-105, kohorte B1, hos personer med CF i alderen 6 til under 12 år var forekomsten af maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) $> 8 \times$, $> 5 \times$ og $> 3 \times \text{ULN}$ henholdsvis 0,0 %, 1,3 % og 3,8 %. Ingen af de patienter, der blev behandlet med Alyftrek, havde transaminaseforhøjelser $> 3 \times \text{ULN}$ i tilknytning til forhøjet totalbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ eller fik behandlingen seponeret på grund af transaminaseforhøjelser (se pkt. 4.4).

Udslæt

I løbet af studie 121-105 med patienter i alderen 6 til under 12 år havde 4 (5,1 %) forsøgspersoner mindst 1 hændelse med udslæt. Hændelserne med udslæt var lette i sværhedsgrad. Disse udslæt medførte ikke seponering eller afbrydelse af behandlingen.

Linseuklarhed

I løbet af studie 121-105 med patienter i alderen 6 til under 12 år havde 1 (1,3 %) person med CF en hændelse med linseuklarhed.

Andre specielle populationer

Sikkerhedsprofilen for D-IVA/TEZ/VNZ var generelt ens for alle patientundergrupper, herunder analyse efter alder, køn, procent forventet forceret ekspiratorisk volumen på ét sekund (ppFEV₁) ved *baseline* og geografiske regioner.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod overdosis af Alyftrek. Behandling af en overdosis består af generelle støtteforanstaltninger, herunder monitorering af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på respirationssystemet, ATC-kode: R07AX33

Virkningsmekanisme

VNZ og TEZ er CFTR-korrigerende lægemidler, der binder sig til forskellige *sites* på CFTR-proteinet og har en additiv virkning med hensyn til facilitering af den cellulære behandling og transport af udvalgte mutantformer af CFTR (inklusive *F508del*-CFTR) med henblik på forøgelse af mængden af CFTR-protein, der tilføres celleoverfladen, sammenlignet med de enkelte molekyler alene. D-IVA potenserer kanal-åben-sandsynligheden (eller *gating*) for CFTR-proteinet på celleoverfladen.

Den kombinerede virkning af VNZ, TEZ og D-IVA er en forøget mængde og funktion af CFTR på celleoverfladen, hvilket medfører øget CFTR-aktivitet målt både ved CFTR-medieret chloridtransport *in vitro* og ved svedchlorid (SwCl) hos personer med CF.

CFTR-chloridtransportanalyse med Fischer-rottethyroidea (FRT)-celler, der udtrykker mutant-CFTR

Chloridtransportresponsen for mutant-CFTR-protein på D-IVA/TEZ/VNZ blev bestemt i Ussing-kammeroelektrofysiologistudier ved anvendelse af et panel af FRT-cellelinjer, der var transduceret med individuelle *CFTR*-mutationer. D-IVA/TEZ/VNZ øgede chloridtransporten i FRT-celler, der udtrykte udvalgte *CFTR*-mutationer.

Tærskelværdien for CFTR-chloridtransportrespons *in vitro* var fastsat til en nettoforøgelse på mindst 10 % af normalen over *baseline*, da dette er prædiktivt eller rimeligt forventeligt prædiktivt for klinisk respons. For individuelle mutationer er størrelsesordenen af nettoændringen over *baseline* i CFTR-medieret chloridtransport *in vitro* ikke korreleret med størrelsesordenen af det kliniske respons.

Tilstedeværelsen af én *CFTR*-mutation, der er responsiv over for D-IVA/TEZ/VNZ baseret på *in vitro*-data i FRT-celler, vil sandsynligvis resultere i et klinisk respons ved CF.

Tabel 4 viser *CFTR*-mutationer, der er inkluderet i indikationen for behandling med Alyftrek. Forekomsten af *CFTR*-mutationer, der er vist i denne tabel, må ikke anvendes i stedet for en diagnosticering af cystisk fibrose og heller ikke som den eneste determinant til ordineringsformål.

Tabel 4: *CFTR*-mutationer, der er identificeret som responsive over for D-IVA/TEZ/VNZ baseret på kliniske og/eller *in vitro* data

1140-1151dup	E116Q	H147del	N1088D	S1118F
1461insGAT	E1221V	H147P	N1195T	S1159F*
1507_1515del9	E1228K	H199Q	N1303I	S1159P [#]
2055del9	E1409K	H199R	N1303K [¶]	S1188L
2183A→G	E1433K	H199Y	N186K	S1251N*
2789+5G→A [†]	E193K [#]	H609L	N187K	S1255P
2851A/G	E217G	H609R	N396Y	S13F
293A→G	E264V	H620P	N418S	S13P
3007del6	E282D	H620Q	N900K	S158N
3131del15	E292K	H939R [#]	P1013H	S182R
3132T→G	E384K	H939R;H949L [‡]	P1013L	S18I
3141del9	E403D [#]	H954P	P1021L	S18N
3143del9	E474K	I1023R	P1021T	S308P
314del9	E527G	I105N	P111L	S341P
3195del6	E56K [#]	I1139V [#]	P1372T	S364P
3199del6	E588V [#]	I1203V	P140S	S434P

Tabel 4: CFTR-mutationer, der er identificeret som responsive over for D-IVA/TEZ/VNZ baseret på kliniske og/eller *in vitro* data

3272-26A→G [†]	E60K [#]	I1234L	P205S [#]	S492F
3331del6	E822K [#]	I1234Vdel6aa	P439S	S50P
3410T→C	E831X [†]	I125T	P499A	S519G
3523A→G	E92K [#]	I1269N [#]	P574H	S531P
3601A→C	F1016S [#]	I1366N [#]	P5L [#]	S549I
3761T→G	F1052V [#]	I1366T	P67L [#]	S549N*
3791C/T	F1074L [#]	I1398S	P750L	S549R*
3849+10kbC→T [†]	F1078S	I148L	P798S	S557F
3850G→A	F1099L [#]	I148N	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148T;H609R [‡]	P99L	S589N [#]
4193T→G	F191V [#]	I175V [#]	Q1012P	S624R
546insCTA [#]	F200I	I331N	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del [#]	I336K*	Q1209P	S737F [#]
711+3A→G [†]	F311L [#]	I336L	Q1291H	S821G
A1006E [#]	F312del	I444S	Q1291R [#]	S898R
A1025D	F433L	I497S	Q1313K	S912L [#]
A1067P	F508C;S1251N ^{‡#}	I502T*	Q1352H	S912L;G1244
A1067T [#]	F508del*	I506L	Q151K	V [‡]
A1067V	F508del;R1438W [‡]	I506T	Q179K	S912T
A107G	F575Y [#]	I506V	Q237E [#]	S945L*
A1081V	F587I	I506V;D1168G [‡]	Q237H [#]	S955P
A1087P	F587L	I521S	Q237P	S977F [#]
A120T [#]	F693L(TTG)	I530N	Q30P	S977F;R1438
A1319E	F87L	I556V	Q359K/T360K [‡]	W [‡]
A1374D	F932S	I586V	Q359R [#]	T1036N [#]
A141D	G1047D	I601F [#]	Q372H	T1057R
A1466S	G1047R	I601T	Q452P	T1086A
A155P	G1061R	I618N	Q493L	T1086I
A234D [#]	G1069R [#]	I618T [#]	Q493R	T1246I
A234V	G1123R	I86M	Q552P	T1299I
A238V	G1173S	I980K [#]	Q98P	T1299K
A309D	G1237V	K1060T [#]	Q98R [#]	T164P
A349V [#]	G1244E*	K162E	R1048G	T338I [#]
A357T	G1244R	K464E	R1066C	T351I
A455E*	G1247R	K464N	R1066G	T351S
A455V	G1249E	K522E	R1066H*	T351S;R851L [‡]
A457T	G1249R [#]	K522Q	R1066L	T388M
A462P	G1265V	K951E	R1066M	T465I
A46D	G126D [#]	L1011S	R1070P	T465N
A534E	G1298V	L102R	R1070Q [#]	T501A
A554E [#]	G1349D [#]	L102R;F1016S [‡]	R1070W [#]	T582S
A559T	G149R	L1065P	R1162Q	T604I
A559V	G149R;G576A;R6	L1065R	R117C	T908N
A561E	68C [‡]	L1077P*	R117C;G576A;R668C [‡]	T990I
A566D	G178E [#]	L1227S	R117G [#]	V1008D
A613T	G178R [#]	L1324P [#]	R117H	V1010D
A62P	G194R [#]	L1335P [#]	R117L [#]	V1153E [#]
A72D	G194V [#]	L137P	R117L;L997F [‡]	V11I
A872E	G213E	L137R	R117P [#]	V1240G [#]
c.1367_1369dupTTG	G213E;R668C [‡]	L1388P	R1239S	V1293G [#]
C225R	G213V	L1480P [#]	R1283G	V1293I
C491R	G226R	L159S	R1283M [#]	V1415F
C590Y	G239R	L15P [#]	R1283S [#]	V201M [#]

Tabel 4: CFTR-mutationer, der er identificeret som responsive over for D-IVA/TEZ/VNZ baseret på kliniske og/eller *in vitro* data

C866Y	G253R	L15P;L1253F [‡]	R1438W	V232A
D110E [#]	G27E	L165S	R248K	V232D [#]
D110H [#]	G27R	L167R	R258G [#]	V317A
D110N	G314E [#]	L206W*	R297Q	V322M
D1152A	G314R	L210P	R31L [#]	V392G
D1152H*	G424S	L293P	R334L [#]	V456A
D1270N [#]	G437D	L327P	R334Q [#]	V456F
D1270Y	G451V	L32P	R347H [#]	V520F
D1312G	G461R	L333F	R347L [#]	V520I
D1377H	G461V	L333H	R347P*	V562I;A1006E
D1445N	G463V	L346P [#]	R352Q*	‡
D192G [#]	G480C	L441P	R352W [#]	V562L
D192N	G480D	L453S	R516G	V591A
D373N	G480S	L467F	R516S	V603F
D426N	G500D	L558F	R553Q [#]	V920L
D443Y [#]	G545R	L594P	R555G	V920M
D443Y;G576A;R668C ^{‡#}	G551A	L610S	R560S	V93D
D513G	G551D*	L619S	R560T	W1098C*
D529G	G551R	L633P	R600S	W1282G
D565G	G551S [#]	L636P	R709Q	W1282R*
D567N	G576A;R668C ^{‡#}	L88S	R74Q [#]	W202C
D572N	G576A;S1359Y [‡]	L927P	R74Q;R297Q [‡]	W361R
D579G [#]	G622D [#]	L967F;L1096R [‡]	R74Q;V201M;D1270N	W496R
D58H	G622V	L973F	‡	Y1014C [#]
D58V	G628A	M1101K*	R74W [#]	Y1032C [#]
D614G [#]	G628R	M1101R	R74W;D1270N ^{‡#}	Y1032N
D651H	G85E*	M1137R	R74W;R1070W;D1270	Y1073C
D651N	G85V	M1137V	N [‡]	Y1092H
D806G	G91R	M1210K	R74W;S945L [‡]	Y109C
D924N [#]	G930E	M150K	R74W;V201M ^{‡#}	Y109H
D979A	G970D [#]	M150R	R74W;V201M;D1270	Y109N [#]
D979V [#]	G970S	M152L	N ^{‡#}	Y122C
D985H	G970V	M152V [#]	R74W;V201M;L997F [‡]	Y1381H
D985Y	H1054D*	M265R [#]	R751L [#]	Y161C
D993A	H1079P	M348K	R75L	Y161D
D993G	H1085P	M394L	R75Q;L1065P [‡]	Y161S [#]
D993Y	H1085R	M469V	R75Q;N1088D [‡]	Y301C
E1104K	H1375N	M498I	R75Q;S549N [‡]	Y517C
E1104V	H1375P [#]	M952I [#]	R792G [#]	Y563N*
E1126K	H139L	M952T [#]	R792Q	Y569C
E116K [#]	H139R	M961L	R810G	Y89C
	H146R		R851L	Y913C
			R933G [#]	Y913S
			S1045Y	Y919C
			S108F	

Der er personer med CF, der har to sjældne, ikke-*F508del*-CFTR-mutationer, der ikke er vist i tabel 4. Forudsat at de ikke har to klasse I (nul)-mutationer (mutationer, som man ved ikke danner CFTR-protein) (se pkt. 4.1), kan de måske reagere på behandling. I disse tilfælde kan Alyftrek overvejes, når lægen vurderer, at de potentielle fordele opvejer de potentielle risici, og under tæt lægelig overvågning.

Den individuelle diagnosticering af CF skal være baseret på diagnostiske retningslinjer og en klinisk vurdering, da der er en betydelig variabilitet i fænotype for patienter med den samme genotype.

Tabel 4: CFTR-mutationer, der er identificeret som responsive over for D-IVA/TEZ/VNZ baseret på kliniske og/eller *in vitro* data

* Mutationer understøttet af kliniske data.

† Ikke-anerkendte splejsningsmutationer, hvor virkningen er ekstrapoleret fra kliniske data fra andre CFTR-modulatorer, da disse mutationer ikke er egnede til FRT-assay.

‡ Komplekse/sammensatte mutationer, hvor en enkelt allel af *CFTR*-genet har flere mutationer. Disse eksisterer uafhængigt af tilstedeværelse af mutationer på den anden allel.

¶ N1303K er ekstrapoleret fra kliniske data fra IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA og understøttet af data fra assay med humant bronkieepitel (HBE).

Mutationer er ekstrapoleret fra FRT-data med TEZ/IVA eller IVA-monoterapi, hvor et positivt respons indikerer et klinisk respons.

Ikke-annoterede mutationer er inkluderet baseret på FRT-assayet med D-IVA/TEZ/VNZ, hvor et positivt respons indikerer et klinisk respons.

Farmakodynamisk virkning

Virkning på svedchlorid

I studie 121-102 (personer med CF, der var heterozygote for en *F508del*- og en *CFTR*-mutation, som er prædiktiv for enten ingen produktion af CFTR-protein eller produktion af et CFTR-protein, der ikke transporterer chlorid og ikke er responsivt over for andre CFTR-modulatorer (IVA og TEZ/IVA) *in vitro*) var behandlingsforskellen for D-IVA/TEZ/VNZ sammenlignet med IVA/TEZ/ELX for absolut middelændring i SwCl fra *baseline* til og med uge 24 -8,4 mmol/l (95 % CI: -10,5; -6,3, $P < 0,0001$).

I studie 121-103 (personer med CF, der var homozygote for *F508del*-mutationen, heterozygote for *F508del*-mutationen og enten en *gating*- eller en residualfunktionsmutation eller mindst én mutation, der er responsiv over for IVA/TEZ/ELX, uden nogen *F508del*-mutation) var behandlingsforskellen for D-IVA/TEZ/VNZ sammenlignet med IVA/TEZ/ELX for absolut middelændring i SwCl fra *baseline* til og med uge 24 -2,8 mmol/l (95 % CI: -4,7; -0,9, $P < 0,0034$).

I studie 121-105, kohorte B1 (personer med CF i alderen 6 til under 12 år med mindst én mutation, der er responsiv over for IVA/TEZ/ELX) var den absolutte middelændring i SwCl fra *baseline* til og med uge 24 -8,6 mmol/l (95 % CI: -11,0; -6,3).

Kardiovaskulær virkning

Virkning på QT-intervallet

Ved eksponeringer svarende til op til 6 gange dem, der observeres med den maksimale anbefalede VNZ-dosis, og doser op til 3 gange over den maksimale anbefalede TEZ- og D-IVA-dosis blev QT/QTc-intervallet hos raske forsøgspersoner ikke forlænget i noget klinisk relevant omfang.

Klinisk virkning og sikkerhed

D-IVA/TEZ/VNZ's virkning hos personer med CF i alderen 12 år og ældre er blevet evalueret i to randomiserede, dobbeltblinded, IVA/TEZ/ELX-kontrollerede fase 3-studier (studie 121-102 og 121-103). D-IVA/TEZ/VNZ's farmakokinetiske profil, sikkerhed og virkning hos personer med CF i alderen 6 til under 12 år understøttes af evidens fra studier af D-IVA/TEZ/VNZ hos personer med CF i alderen 12 år og ældre (studie 121-102 og 121-103) og yderligere data fra et åbent, fase 3-studie (studie 121-105, kohorte B1).

Studie 121-102 og 121-103

Studie 121-102 var et 52-ugers randomiseret, dobbeltblindet, IVA/TEZ/ELX-kontrolleret studie hos personer med CF, der var heterozygot for *F508del* og en *CFTR*-mutation, som er prædiktiv for enten ingen produktion af CFTR-protein eller produktion af et CFTR-protein, der ikke transporterer chlorid og ikke er responsivt over for andre CFTR-modulatorer (IVA og TEZ/IVA) *in vitro*. I alt 398 personer med CF i alderen 12 år og ældre fik IVA/TEZ/ELX i løbet af en 4-ugers indkøringsperiode og blev derefter randomiseret til at få D-IVA/TEZ/VNZ eller IVA/TEZ/ELX i løbet af den 52 uger lange behandlingsperiode. Gennemsnitsalderen var 30,8 år (interval 12,2 år-71,6 år, 14,3 % under 18 år), og 41 % var kvinder og 59 % mænd. Efter den 4 uger lange indkøring var ppFEV₁ ved *baseline* 67,1 procentpoint (interval: 28,0-108,6), den gennemsnitlige CFQ-R RD-score ved *baseline* var 84,4 (interval 22,2-100), og gennemsnitlig SwCl ved *baseline* var 53,9 mmol/l (interval: 10,0 mmol/l-113,5 mmol/l).

Studie 121-103 var et 52-ugers randomiseret, dobbeltblindet, IVA/TEZ/ELX-kontrolleret studie hos personer med CF, der havde én af de følgende genotyper: homozygot for *F508del*-mutationen, heterozygot for *F508del*-mutationen og enten en *gating*- eller en residualfunktionsmutation eller mindst én mutation, der er responsiv over for IVA/TEZ/ELX, uden nogen *F508del*-mutation. I alt 573 personer med CF i alderen 12 år og ældre fik IVA/TEZ/ELX i løbet af en 4-ugers indkøringsperiode og blev derefter randomiseret til at få D-IVA/TEZ/VNZ eller IVA/TEZ/ELX i løbet af den 52 uger lange behandlingsperiode. Gennemsnitsalderen var 33,7 år (interval 12,2 år-71,2 år, 13,8 % under 18 år), og 48,9 % var piger/kvinder og 51,1 % drenge/mænd. Efter den 4 uger lange indkøring var ppFEV₁ ved *baseline* 66,8 procentpoint (interval: 36,4-112,5), den gennemsnitlige CFQ-R RD-score ved *baseline* var 85,7 (interval 27,8-100), og gennemsnitlig SwCl ved *baseline* var 42,8 mmol/l (interval: 10,0 mmol/l-113,3 mmol/l).

I begge studier var det primære endepunkt, der blev evalueret, non-inferioritet i gennemsnitlig absolut ændring fra *baseline* i ppFEV₁ til og med uge 24. Det vigtigste sekundære endepunkt, der blev evalueret, var superioritet i gennemsnitlig absolut ændring fra *baseline* i SwCl til og med uge 24.

Tabel 5 viser en sammenfatning af vigtige virkningsresultater for studie 121-102 og 121-103.

Tabel 5: Virkningsanalyser fra studie 121-102 og studie 121-103					
Analyse*	Statistik	Studie 121-102		Studie 121-103	
		D-IVA/TEZ/VN Z N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/VN Z N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Primært					
Baseline-ppFEV ₁ (procentpoint)	Gennemsnit (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Absolut ændring fra baseline i ppFEV ₁ til og med uge 24 (procentpoint)	n	187	193	268	276
	LS-gennemsnit (SD)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	LS-gennemsnitsforskel, 95 % CI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	P-værdi (1-sidet) for non-inferioritet [†]	< 0,0001		< 0,0001	
Vigtigste sekundære					
Baseline-SwCl (mmol/l)	Gennemsnit (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Absolut ændring fra baseline i SwCl til og med uge 24 (mmol/l)	n	185	194	270	276
	LS-gennemsnit (SD)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	LS-gennemsnitsforskel, 95 % CI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P-værdi (2-sidet)	< 0.0001		0.0034	

Tabel 5: Virkningsanalyser fra studie 121-102 og studie 121-103					
Analyse*	Statistik	Studie 121-102		Studie 121-103	
		D-IVA/TEZ/VN Z N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/VN Z N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Andre sekundære §					
Antal forværringer af lungefunktion til og med uge 52	Antal hændelser	67	90	86	79
	Hændelsesrate pr. år	0,32	0,42	0,29	0,26
	Rateforskel, 95 % CI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Absolut ændring fra baseline i CFQ-R RD-score til og med uge 24 (point)	n	186	192	268	270
	LS-gennemsnit (SD)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	LS-gennemsnitsforskel, 95 % CI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV1: procent forventet forceret eksspiratorisk volumen på 1 sekund, CI: konfidensinterval, SD: standardafvigelse, SE: standardfejl, CFQ-R-RD: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (respiratorisk domæne), SwCl: Svedchlorid Bemærk: Analyserne var baseret på det fulde analysesæt (FAS). FAS var defineret som alle randomiserede forsøgspersoner, der bærer den tilsigtede <i>CFTR</i> -allelmutation og fik mindst 1 dosis forsøgsbehandling. * Der blev udført en 4-ugers IVA/TEZ/ELX-indkøringsperiode for at fastlægge en <i>baseline</i> for patienter i behandling. † Den præspecificerede non-inferioritetsmargen var -3,0 procentpoint. § Ikke kontrolleret for multiplicitet.					

I studie 121-102 og 121-103 blev den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i ppFEV₁ og den absolutte ændring fra *baseline* i svedchlorid til og med uge 24 opretholdt til og med uge 52.

Studie 121-105

Studie 121-105 var et åbent studie hos personer med CF med mindst én mutation, der var responsiv over for IVA/TEZ/ELX. Kohorte B1 evaluerede sikkerheden, tolerabiliteten og virkningen af D-IVA/TEZ/VNZ hos i alt 78 personer med CF i alderen 6 til under 12 år (gennemsnitsalder 9,1 år (interval 6,2 år til 12,0 år), 43,6 % kvinder, 56,4 % mænd) i løbet af en 24-ugers behandlingsperiode. I kohorte B1 var alle deltagerne på IVA/TEZ/ELX ved *baseline*. Det gennemsnitlige ppFEV₁ ved *baseline* på IVA/TEZ/ELX var 99,7 procentpoint (interval: 29,3-146,0), den gennemsnitlige CFQ-R RD-score ved *baseline* på IVA/TEZ/ELX var 84,8 (interval 16,7-100), og gennemsnitlig SwCl ved *baseline* på IVA/TEZ/ELX var 40,4 mmol/l (interval: 11,5 mmol/l-109,5 mmol/l).

I studie 121-105, kohorte B1, var sikkerhed og tolerabilitet de primære endepunkter. Virkningsendepunkterne omfattede absolut ændring i ppFEV₁, absolut ændring i SwCl, absolut ændring i CFQ-R respiratorisk domænescore og antal forværringer af lungefunktionen (PE_x) til og med uge 24.

Tabel 6 viser en sammenfatning af virkningsresultater.

Tabel 6: Virkningsanalyser, studie 121-105 (kohorte B1)		
Analyse	Statistik	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Sekundær virkning		
Baseline-ppFEV ₁	Gennemsnit (SD)	99,7 (15,1)
Baseline-SwCl	Gennemsnit (SD)	40,4 (20,9)
Absolut ændring i ppFEV ₁ fra <i>baseline</i> til og med uge 24 (procentpoint)	LS-gennemsnit (95 % CI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Absolut ændring i SwCl fra <i>baseline</i> til og med uge 24 (mmol/l)	LS-gennemsnit (95 % CI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Absolut ændring i CFQ-R respiratorisk domænescore fra <i>baseline</i> til og med uge 24 (point)	LS-gennemsnit (95 % CI)	3,9 (1,5; 6,3)

Tabel 6: Virkningsanalyser, studie 121-105 (kohorte B1)		
Analyse	Statistik	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Sekundær virkning		
Antal forværringer af lungefunktionen til og med uge 24	Hændelsesrate pr. år	0,15
CI: konfidensinterval, ppFEV ₁ : procent forventet forceret eksspiratorisk volumen på 1 sekund, SD: standardafvigelse, CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>		

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med D-IVA/TEZ/VNZ i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for VNZ, TEZ og D-IVA er den samme hos raske voksne forsøgspersoner og personer med CF. Efter indledning af dosering én gang dagligt med D-IVA/TEZ/VNZ når plasmakoncentrationerne *steady state* inden for 20 dage for VNZ, inden for 8 dage for TEZ og inden for 8 dage for D-IVA.

Efter dosering af D-IVA/TEZ/VNZ til *steady state* er akkumuleringsratioen baseret på AUC ca. 6,09 for VNZ, 1,92 for TEZ og 1,74 for D-IVA. Farmakokinetiske nøgleparametre for D-IVA/TEZ/VNZ i *steady state* hos personer med CF i alderen 12 år og ældre er vist i tabel 7.

Tabel 7: Gennemsnitlige (SD) farmakokinetiske parametre for VNZ, TEZ og D-IVA i <i>steady state</i> hos personer med CF i alderen 12 år og ældre			
Dosis	Aktivt stof	C _{max} (mikrogram/ml)	AUC _{0-24t} (mikrogram·t/ml)
D-IVA 250 mg /TEZ 100 mg /VNZ 20 mg	VNZ	0,812 (0,344)	18,6 (8,08)
	TEZ	6,77 (1,24)	89,5 (28,0)
	D-IVA	2,33 (0,637)	39,0 (15,3)
SD: standardafvigelse, C _{max} : maksimal observeret koncentration, AUC _{0-24t} : areal under koncentration/tid-kurven i <i>steady state</i> .			

Absorption

VNZ, TEZ og D-IVA absorberes med en median (interval) tid til maksimal koncentration (t_{max}) på henholdsvis ca. 7,80 timer (3,70 til 11,9 timer), 1,60 timer (1,40 til 1,70 timer) og 3,7 timer (2,7 til 11,4 timer).

Eksponeringen for VNZ (AUC) øges ca. 4 til 6 gange ved administration sammen med fedtholdige måltider sammenlignet med fastende betingelser. Eksponeringen for D-IVA øges ca. 3 til 4 gange ved administration sammen med fedtholdige måltider sammenlignet med fastende betingelser, mens mad ikke har nogen klinisk betydningsfuld virkning på eksponeringen for TEZ (se pkt. 4.2).

Fordeling

VNZ og D-IVA er > 99 % bundet til plasmaprotein, primært albumin og alfa 1-syre-glycoprotein. TEZ er ca. 99 % bundet til plasmaprotein, primært albumin.

Efter oral administration af D-IVA/TEZ/VNZ var det gennemsnitlige (SD) tilsyneladende fordelingsvolumen for VNZ, TEZ og D-IVA henholdsvis 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) og 157 l (47,3). VNZ, TEZ og D-IVA fordeles ikke fortrinsvis til humane røde blodlegemer.

Biotransformation

VNZ metaboliseres i udtalt grad hos mennesker, primært af CYP3A4/5. VNZ har ingen væsentlige cirkulerende metabolitter.

TEZ metaboliseres i udtalt grad hos mennesker, primært af CYP3A4/5. Efter oral administration af en enkelt dosis på 100 mg ^{14}C -TEZ til raske, mandlige forsøgspersoner var M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ de tre væsentlige cirkulerende TEZ-metabolitter hos mennesker. M1-TEZ har omtrent samme potens som TEZ og betragtes som farmakologisk aktiv. M2-TEZ er meget mindre farmakologisk aktiv end TEZ eller M1-TEZ, og M5-TEZ betragtes ikke som farmakologisk aktiv. En anden mindre væsentlig cirkulerende metabolit, M3-TEZ, dannes ved direkte glukuronidering af TEZ.

D-IVA metaboliseres primært af CYP3A4/5 under dannelse af to væsentlige cirkulerende metabolitter, M1-D-IVA og M6-D-IVA. M1-D-IVA er ca. en femtedel så potent som D-IVA og betragtes som farmakologisk aktiv. M6-D-IVA betragtes ikke som farmakologisk aktiv.

Elimination

Efter oral administration af D-IVA/TEZ/VNZ var de gennemsnitlige (SD) tilsyneladende *clearance*-værdier for VNZ, TEZ og D-IVA henholdsvis 1,18 (0,455) l/t, 0,937 (0,338) l/t og 6,52 (2,77) l/t. De gennemsnitlige (SD) halveringstider for VNZ, TEZ og D-IVA efter administration af D-IVA/TEZ/VNZ fast dosis kombinationstabletter er henholdsvis ca. 54,0 (10,1) timer, 92,4 (23,1) timer og 17,3 (2,67) timer. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er de gennemsnitlige (SD) effektive halveringstider for VNZ, TEZ og D-IVA efter administration af D-IVA/TEZ/VNZ fast dosis kombinationstabletter hos personer med CF henholdsvis ca. 92,8 (30,2) timer, 22,5 (5,85) timer og 19,2 (8,71) timer.

Udskillelse

Efter oral administration af ^{14}C -VNZ alene blev størstedelen af radioaktiviteten (91,6 %) udskilt i fæces, primært som metabolitter.

Efter oral administration af ^{14}C -TEZ alene blev størstedelen af dosen (72 %) udskilt i fæces (uændret eller som M2-TEZ), og ca. 14 % blev genfundet i urinen (primært som M2-TEZ), svarende til en gennemsnitlig samlet genfindning på 86 % op til 26 dage efter dosen.

Non-kliniske data tyder på, at størstedelen af ^{14}C -D-IVA udskilles i fæces. De væsentlige udskilte metabolitter af D-IVA var M1-D-IVA og M6-D-IVA. Udskillelsen af D-IVA hos mennesker forventes at svare til udskillelsen af IVA baseret på en lignende struktur (deutereret isotopolog) og non-kliniske data.

Efter oral administration af ^{14}C -IVA alene blev størstedelen af IVA (87,8 %) elimineret i fæces efter metabolisk omdannelse. Der var minimal elimination af IVA og dets metabolitter i urinen (kun 6,6 % af IVA blev genfundet i urinen).

Nedsat leverfunktion

D-IVA/TEZ/VNZ er ikke blevet undersøgt hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Efter en enkelt dosis D-IVA/TEZ/VNZ havde forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion en ca. 30 % lavere samlet eksponering for VNZ, en sammenlignelig samlet eksponering for TEZ og en 20 % lavere samlet eksponering for D-IVA sammenlignet med raske forsøgspersoner med matchende demografi.

Nedsat nyrefunktion

Udskillelse af VNZ, TEZ og D-IVA i urinen er ubetydelig (se Elimination).

VNZ alene eller i kombination med TEZ og D-IVA er ikke blevet undersøgt hos personer med CF med svært nedsat nyrefunktion (eGFR mindre end 30 ml/min) eller hos personer med CF med nyresygdom i slutstadiet. Ifølge en farmakokinetisk (PK) populationsanalyse ligner eksponeringen for VNZ hos patienter med let (N = 126, eGFR 60 til mindre end 90 ml/min/1,73 m²) og moderat (N = 2, eGFR 30 til mindre end 60 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion eksponeringen hos patienter med normal nyrefunktion (N = 580, eGFR 90 ml/min/1,73 m² eller højere).

Ifølge en PK-populationsanalyse svarede eksponeringen for TEZ hos patienter med let nedsat nyrefunktion (N = 172, eGFR 60 til mindre end 90 ml/min/1,73 m²) og moderat nedsat nyrefunktion (N = 8, eGFR 30 til mindre end 60 ml/min/1,73 m²) til eksponeringen hos patienter med normal nyrefunktion (N = 637, eGFR 90 ml/min/1,73 m² eller højere).

Ifølge en PK-populationsanalyse svarede eksponeringen for D-IVA hos patienter med let (N = 132, eGFR 60 til mindre end 90 ml/min/1,73 m²) og moderat (N = 2, eGFR 30 til mindre end 60 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion til eksponeringen hos patienter med normal nyrefunktion (N = 577, eGFR 90 ml/min/1,73 m² eller højere) (se pkt. 4.2).

Etnisk oprindelse

Etnisk oprindelse havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på eksponeringen for VNZ ifølge en PK-populationsanalyse hos hvide (N = 664) og ikke-hvide (N = 44). Af de ikke-hvide personer var 9 sorte eller afroamerikanere, 7 var asiater, 7 havde multietnisk baggrund, 2 var fra den oprindelige befolkning i Amerika eller Alaska, 2 havde anden etnisk baggrund, og 17 var ikke oplyst.

Meget begrænsede PK-populationsdata indikerer, at eksponeringen for TEZ hos hvide (N = 652) svarer til eksponeringen hos ikke-hvide (N = 8). Af de ikke-hvide personer var 5 sorte eller afroamerikanere, og 3 var indfødte fra Hawaii eller andre Stillehavsøer.

Etnisk oprindelse havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på D-IVA's PK hos hvide (N = 670) eller ikke-hvide (N = 41) ifølge en PK-populationsanalyse. Af de ikke-hvide personer var 18 sorte eller afroamerikanere, 2 var asiater, 3 havde multietnisk baggrund, 1 havde anden etnisk baggrund, og 17 var ikke oplyst.

Køn

Ifølge en PK-populationsanalyse er der ingen klinisk relevante forskelle mellem kønnene i eksponeringen for VNZ (433 mænd sammenlignet med 275 kvinder), TEZ eller D-IVA.

Ældre

Kliniske studier af D-IVA/TEZ/VNZ omfattede 2 personer med CF i alderen 65 år og ældre. Dette antal er ikke tilstrækkeligt til at afgøre, om de responderer anderledes end yngre personer med CF (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatriske personer med CF i alderen 6 til under 18 år

Eksponeringer for VNZ, TEZ og D-IVA observeret i fase 3-studier og bestemt ved anvendelse af PK-populationsanalyse er vist efter aldersgruppe i tabel 8. Eksponeringen for VNZ, TEZ og D-IVA hos personer med CF i alderen 6 til under 18 år er inden for det interval, der er observeret hos voksne med CF.

Tabel 8: Gennemsnitlig (SD) eksponering for vanzacaftor, tezacaftor og deutivacaftor efter aldersgruppe						
Aldersgruppe	Vægt	Dosis	VNZ AUC_{0-24t} (µg·t/ml)	TEZ AUC_{0-24t} (µg·t/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24t,ss} (µg·t/ml)	D-IVA AUC_{0-24t} (µg·t/ml)
6 til < 12 år	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg én gang dagligt/ TEZ 60 mg én gang dagligt/ D-IVA 150 mg én gang dagligt	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg én gang dagligt/ TEZ 100 mg én gang dagligt/ D-IVA 250 mg én gang dagligt	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 til < 18 år	- (N = 66)	VNZ 20 mg én gang dagligt/ TEZ 100 mg én gang dagligt/ D-IVA 250 mg én gang dagligt	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 år	- (N = 414)	VNZ 20 mg én gang dagligt/ TEZ 100 mg én gang dagligt/ D-IVA 250 mg én gang dagligt	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: Standardafvigelse, AUC _{0-24t} : Areal under koncentration/tid-kurven i <i>steady state</i> .						

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Vanzacaftor

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Fertilitet og graviditet

VNZ var ikke teratogent hos rotter ved 10 mg/kg/dag eller ved 40 mg/kg/dag hos kaniner (henholdsvis ca. 30 og 22 gange MRHD baseret på AUC'er for VNZ).

VNZ havde ingen virkning på fertilitet eller den tidlige fosterudvikling hos rotter ved orale doser på op til 12,5 mg/kg/dag hos hanner og 10 mg/kg/dag hos hunner (henholdsvis ca. 19 og 30 gange MRHD for hanner og hunner baseret på AUC for vanzacaftor). Der blev observeret placentaoverførsel af VNZ hos drægtige rotter.

Tezacaftor

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev observeret placentaoverførsel af TEZ hos drægtige rotter.

Toksicitetsforsøg med unge rotter, der blev eksponeret i perioden postnatal dag 7 til 35 (PND 7-35), viste dødelighed og hendøen, selv ved lave doser. Fundene var dosisrelaterede og generelt sværere, når dosering med tezacaftor blev påbegyndt tidligere i den postnatale periode. Eksponering hos rotter i perioden PND 21-49 viste ikke toksicitet ved den højeste dosis, som var ca. to gange den tilsigtede humane eksponering. Tezacaftor og dets metabolit, M1-TEZ, er substrater for P-glycoprotein. Lavere hjerneniveauer af P-glycoproteinaktivitet hos unge rotter resulterede i højere hjerneniveauer af tezacaftor og M1-TEZ. Disse fund er sandsynligvis ikke relevante for den angivne pædiatriske

population på 6 år og ældre, hos hvem ekspressionsniveauer af P-glycoprotein svarer til niveauerne observeret hos voksne.

Fertilitet og graviditet

TEZ havde ingen virkning på fertilitet eller den tidlige fosterudvikling hos rotter ved orale doser på op til 200 mg/kg/dag hos hanner og 100 mg/kg/dag hos hunner (ca. 3 gange MRHD for både hanner og hunner baseret på AUC for tezacaftor).

Deutivacaftor

D-IVA er en deutereret isotopolog af IVA, og der er en bro mellem deres toksicitetsprofiler fastlagt i et 13 ugers toksicitetsforsøg med rotter. Der er ikke udført yderligere toksicitetsstudier med D-IVA, da toksicitetsdata fra IVA-studier vurderes tilstrækkelige til at vise toksicitetsprofilen for D-IVA.

Ligesom for IVA viser non-kliniske data ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Fertilitet og graviditet (IVA)

NOAEL for fertilitetsfund var 100 mg/kg/dag (8 gange MRHD baseret på summen af AUC'er for IVA og dets metabolitter) hos hanrotter og 100 mg/kg/dag (5 gange MRHD baseret på summen af AUC'er for IVA og dets metabolitter) hos hunrotter.

I det præ- og postnatale forsøg reducerede IVA overlevelses- og laktationsindekser og forårsagede en reduktion i kropsvægten hos afkommet. NOAEL for levedygtighed og vækst hos afkommet giver et eksponeringsniveau på ca. 5 gange den systemiske eksponering for IVA og dets metabolitter hos voksne mennesker ved MRHD. Der blev observeret placentaoverførsel af IVA hos drægtige rotter og kaniner.

Ungdyr

Der blev observeret fund af katarakt hos unge rotter, der blev doseret fra postnatale dag 7 til og med 35 ved IVA-dosisniveauer på 10 mg/kg/dag (0,3 gange MRHD baseret på systemisk eksponering for IVA og dets metabolitter). Dette fund er ikke blevet observeret hos fostre udtaget fra hunrotter, der blev behandlet med IVA på gestationsdag 7 til 17, hos rotteafkom, der blev eksponeret for IVA i et vist omfang via mælkeindtagelse op til postnatale dag 20, hos 7 uger gamle rotter eller hos 3,5 til 5 måneder gamle hunde, der blev behandlet med IVA. Den mulige relevans af disse fund for mennesker er ukendt (se pkt. 4.4).

Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

Kombinationstoksicitetsforsøg med gentagne doser hos rotter, der indebar samtidig administration af VNZ, TEZ og D-IVA med henblik på vurdering af potentialet for additiv og/eller synergistisk toksicitet, medførte ikke uventede toksiciteter eller interaktioner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Croscarmelloseatrium (E468)
Hydroxypropylmethylcellulose (E464)
Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat

Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))
Natriumlaurilsulfat (E487)

Tabletfilmovertræk

Karmin (E120)
Brilliant Blue FCF aluminiumlak (E133)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Hypromellose (E464)
Jernoxid, rød (E172)
Talcum (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Termoformet blister bestående af PCTFE (polychlortrifluorethylen)-film lamineret til PVC (polyvinylchlorid)-film og forseglet med et blisterfolielåg (af aluminium).

Pakningsstørrelser

Deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg filmovertrukne tabletter

Alyftrek pakningsstørrelse på 56 tabletter (4 blisterfolier med hver 14 tabletter)

Deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg filmovertrukne tabletter

Alyftrek pakningsstørrelse på 84 tabletter (4 blisterfolier med hver 21 tabletter)

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1943/001

EU/1/25/1943/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/en>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES) (VX24-121-107): For yderligere at karakterisere virkningen og sikkerheden af deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor til behandling af cystisk fibrose hos personer i alderen 6 år og ældre, som har mindst én ikke-klasse I-mutation i <i>CFTR</i> -genet (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> -genet), herunder personer, der har to ikke- <i>F508del</i> -mutationer (f.eks. <i>N1303K</i> , ikke-anerkendte splejsningsmutationer og mutationer understøttet af FRT-data), skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et ikke-interventionsstudie baseret på data fra et patientregister ifølge en aftalt protokol.	Endelig CSR december 2030

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg deutivacaftor, 50 mg tezacaftor og vanzacaftorcalcium-dihydrat svarende til 10 mg vanzacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Slug tabletterne hele.

Tag tabletterne med fedtholdig mad.

Tag to tabletter én gang dagligt

Åbn

Indsæt flig nedenfor for at lukke

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1943/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERFOLIE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletter
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmovertrukne tabletter
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg deutivacaftor, 20 mg tezacaftor og vanzacaftorcalcium-dihydrat svarende til 4 mg vanzacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Slug tabletterne hele.

Tag tabletterne med fedtholdig mad.

Tag tre tabletter én gang dagligt

Åbn

Indsæt flig nedenfor for at lukke

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1943/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERFOLIE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg
tabletter
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmovertrukne tabletter
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Alyftrek
3. Sådan skal du tage Alyftrek
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Alyftrek er en tablet, der indeholder tre aktive stoffer: deutivacaftor, tezacaftor og vanzacaftor.

Alyftrek er til personer i alderen 6 år og derover, som har CF med mindst én mutation i *CFTR*-genet (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), der reagerer på Alyftrek. Cystisk fibrose (CF) er en arvelig sygdom, hvor lungerne og fordøjelsessystemet kan blive fyldt med tykt, klæbrigt slim. Alyftrek er beregnet til langtidsbehandling.

Alyftrek virker på et protein, der kaldes CFTR. Proteinet er beskadiget hos nogle personer med CF, hvis de har en mutation i *CFTR*-genet. Vanzacaftor og tezacaftor øger mængden af CFTR-protein på celleoverfladen, mens deutivacaftor får proteinet til at virke bedre.

Alyftrek hjælper på din vejrtrækning ved at forbedre din lungefunktion. Du vil måske også bemærke, at du ikke så ofte bliver syg, eller at det er nemmere at tage på i vægt.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Alyftrek

Tag ikke Alyftrek

- Hvis du er allergisk over for deutivacaftor, tezacaftor, vanzacaftor eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Kontakt lægen, og tag ikke tabletterne, hvis dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

- **Der er set leverskade og forringet leverfunktion både med og uden eksisterende leversygdom** hos nogle patienter, der tog ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, et lægemiddel med samme eller lignende indholdsstoffer som Alyftrek. Forringelsen af leverfunktionen kan være alvorlig og kan kræve transplantation.

- **Kontakt lægen, hvis du har leverproblemer** eller har haft det tidligere.

Lægen vil tage nogle **blodprøver for at kontrollere din lever** før og i løbet af behandlingen med Alyftrek, især hvis dine blodprøver tidligere har vist høje leverenzymer. Forhøjede leverenzymer i blodet er almindeligt hos patienter med CF og hos patienter, der tager Alyftrek.

Fortæl det straks til lægen, hvis du har et eller flere tegn på leverproblemer. Disse er anført i punkt 4.

- Depression og angst er blevet indberettet hos patienter, mens de har taget Alyftrek. Der er indberettet ændringer i adfærd og søvnforstyrrelser hos nogle patienter, der har taget ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, et lægemiddel, der har de samme eller tilsvarende indholdsstoffer som i Alyftrek. **Tal straks med din læge, hvis du (eller én, der tager dette lægemiddel) oplever et eller flere af følgende symptomer, som kan være tegn på depression eller andre psykiske forstyrrelser:** nedtrykt eller ændret humør, angst, følelsesmæssigt ubehag eller tanker om selvskaade eller selvmord, søvnproblemer og/eller unormal adfærd (se punkt 4).
- **Kontakt lægen, hvis du har nyreproblemer** eller har haft det tidligere.
- **Hvis du har to klasse I-mutationer** (mutationer, som man ved ikke danner CFTR-protein), skal du ikke tage Alyftrek, da du ikke forventes at reagere på dette lægemiddel.
- **Kontakt lægen**, før du starter på behandlingen med Alyftrek, hvis du har fået foretaget **en organtransplantation**.
- **Kontakt lægen, hvis du har taget et andet produkt med tezacaftor eller ivacaftor før og er stoppet midlertidigt eller permanent på grund af bivirkninger.** Din læge vil eventuelt tilse dig oftere.
- **Kontakt lægen**, hvis du bruger hormonel prævention – for eksempel er kvinde og bruger p-piller. Det kan betyde, at det er mere sandsynligt, at du får et udslæt, når du tager Alyftrek. Tal med din læge, hvis du får et udslæt, mens du tager Alyftrek.
- **Lægen vil eventuelt undersøge dine øjne** før og i løbet af behandlingen med Alyftrek. Uklarhed i øjets linse (grå stær) uden påvirkning af synet er forekommet hos nogle børn og unge, der har fået ivacaftor. Ivacaftor minder om deutivacaftor, ét af de aktive stoffer i Alyftrek.

Børn i alderen under 6 år

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 6 år, da det er ukendt, om Alyftrek er sikkert og effektivt til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Alyftrek

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Nogle lægemidler kan påvirke den måde, Alyftrek virker på, eller kan øge sandsynligheden for bivirkninger. Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager et eller flere af nedenstående lægemidler. Lægen vil eventuelt ændre din dosis af disse, hvis du tager nogen af dem.

- **Antimykotika** (til behandling af svampeinfektioner). Disse omfatter fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol og voriconazol.

- **Antibiotika** (til behandling af bakterieinfektioner). Disse omfatter clarithromycin, erythromycin, rifampicin, rifabutin og telithromycin.
- **Antiepileptika** (til behandling af epileptiske anfald). Disse omfatter carbamazepin, phenobarbital og phenytoin.
- **Naturlægemidler**. Disse omfatter prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*).
- **Immunsupprimerende midler** (anvendes efter en organtransplantation). Disse omfatter ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus.
- **Hjerteglykosider** (til behandling af nogle hjertesygdomme). Disse omfatter digoxin.
- **Antikoagulantia** (til forebyggelse af blodpropper). Disse omfatter warfarin.
- **Medicin mod sukkersyge**. Disse omfatter glimepirid og glipizid.
- **Medicin til sænkning af blodtrykket**. Disse omfatter verapamil.

Brug af Alyftrek sammen med mad og drikke

Undgå mad eller drikkevarer, der indeholder grapefrugt, mens du er i behandling, da de kan forstærke Alyftreks bivirkninger ved at øge mængden af Alyftrek i din krop.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, **skal du spørge din læge til råds**, før du tager dette lægemiddel.

- **Graviditet:** Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, hvad der er det bedste for dig og dit barn.
- **Amning:** Tezacafter er blevet påvist i ammede spædbørn. Der findes ikke en tilstrækkelig mængde data til at afgøre, om vanzacafter eller deutivacafter udskilles i brystmælk. Ivacafter er imidlertid blevet påvist i ammede spædbørn. Din læge vil afveje fordelene ved amning for dit barn mod de behandlingsmæssige fordele for dig for at hjælpe dig med at beslutte, om du skal stoppe med at amme eller stoppe behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Alyftrek kan gøre dig svimmel. Hvis du føler dig svimmel, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, før svimmelheden er gået over.

Alyftrek indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Alyftrek

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Alyftrek tabletter fås i to forskellige styrker. Din læge vil fastsætte den korrekte dosis til dig.

Anbefalet dosis til personer i alderen 6 år og derover:

Vægt	Dosis pr. dag	Tabletstyrke
Mindre end 40 kg	Tre runde tabletter én gang dagligt	deutivacafter 50 mg/ tezacafter 20 mg/ vanzacafter 4 mg
40 kg eller mere	To kapselformede tabletter én gang dagligt	deutivacafter 125 mg/ tezacafter 50 mg/ vanzacafter 10 mg

Alyftrek tabletter skal tages sammen med fedtholdig mad. Fedtholdig mad er blandt andet måltider og snacks, der er lavet med smør eller olie eller indeholder æg. Anden fedtholdig mad er:

- Ost, sødmælk, mejeriprodukter baseret på sødmælk, sødmælksyoghurt, chokolade
- Kød, fed fisk
- Avocado, hummus, sojabaserede produkter (tofu)

- Nødder, fedtholdige energibarer eller -drikke

Undgå mad og drikke, der indeholder grapefrugt, mens du tager Alyftrek. Se afsnittet: Brug af Alyftrek sammen med mad og drikke i punkt 2 for yderligere oplysninger.

Slug tabletterne hele. Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles, før de sluges.

Tag tabletterne på omtrent samme tidspunkt hver dag. Tabletterne skal tages gennem munden.

Du skal fortsætte med at tage alle dine andre lægemidler, medmindre lægen fortæller dig, at du skal stoppe.

Hvis du har moderate leverproblemer, frarådes dette lægemiddel, men lægen vil afgøre, om det er hensigtsmæssigt for dig at tage lægemidlet.

Hvis du har svære leverproblemer, må du ikke tage dette lægemiddel. Se også *Advarsler og forsigtighedsregler* i punkt 2.

Hvis du har taget for meget Alyftrek

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for rådgivning. Hvis det er muligt, skal du medbringe lægemidlet og denne indlægseddelse. Du kan få bivirkninger, herunder de bivirkninger, som nævnes i punkt 4 nedenfor.

Hvis du har glemt at tage Alyftrek

Hvis du har glemt en dosis, skal du beregne, hvor lang tid der er gået, siden du skulle have taget den.

- Hvis der er gået **mindre end 6 timer**, siden du glemte en dosis, skal du tage de glemte tabletter så hurtigt som muligt. Fortsæt derefter efter din sædvanlige plan.
- Hvis der er gået **mere end 6 timer** siden den glemte dosis, skal du springe den glemte dosis over og fortsætte efter den oprindelige plan dagen efter.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for de glemte tabletter.

Hvis du holder op med at tage Alyftrek

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal fortsætte med at tage Alyftrek. Det er vigtigt at tage dette lægemiddel regelmæssigt. Du må ikke ændre noget, medmindre din læge siger det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Mulige tegn på leverproblemer

Forhøjede leverenzymmer i blodet er almindeligt hos personer med CF og hos personer, der tager Alyftrek. Følgende kan være tegn på leverproblemer:

- Smerter eller ubehag i den øverste højre del af maven
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- Appetitløshed
- Kvalme eller opkastning
- Mørkfarvet urin

Depression. Tegn på dette omfatter nedtrykt eller ændret humør, angst, følelsesmæssigt ubehag.

Fortæl det straks til lægen, hvis du har et eller flere af disse symptomer.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Forhøjede leverenzzymer (tegn på belastning af leveren)
- Hovedpine
- Diarré
- Mavesmerter
- Tilstoppet næse
- Infektion i de øvre luftveje (næse og hals)
- Influenza
- Rødme eller ømhed i halsen (orofaryngeale smerter)
- Svimmelhed
- Bakterier i opspyt

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Depression
- Udslæt
- Forhøjet kreatinfosfokinase (tegn på muskelnedbrydning) observeret i blodprøver
- Angst
- Løbende næse (rhinitis)
- Ørepine
- Øregener
- Rødme i halsen (faryngealt erytem)
- Ringen eller summen for ørerne (tinnitus)
- Forøget blodgennemstrømning af trommehinden, som kan medføre rødme og inflammation (tympansk membran hyperæmi)
- Problemer med nerverne i det indre øre, som kan påvirke hørelsen og balancen (vestibulær forstyrrelse)
- Bihuleproblemer (tilstoppede bihuler)
- Kvalme
- Knude i brystet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Brystbetændelse
- Propper i ørerne
- Forstørrede bryster hos mænd (gynækomasti)
- Brystvorte problemer
- Brystvortesmerter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Alyftrek indeholder

- Aktive stoffer: deutivacaftor, tezacaftor og vanzacaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 50 mg deutivacaftor, 20 mg tezacaftor og vanzacaftorcalcium-dihydrat svarende til 4 mg vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 125 mg deutivacaftor, 50 mg tezacaftor og vanzacaftorcalcium-dihydrat svarende til 10 mg vanzacaftor.

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletterne: croscarmellosenatrium (E468), hypromellose (E464), hypromelloseacetatsuccinat, magnesiumstearat (E470b), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460(i)) og natriumlaurylsulfat (E487).
- Tabletfilmovertæk: Karmin (E120), Brilliant Blue FCF aluminiumlak (E133), hydroxypropylcellulose (E464), hypromellose (E464), jernoxid, rød (E172), talcum (E553b) og titandioxid (E171).

Se til sidst i punkt 2 for vigtige oplysninger om indholdet i Alyftrek.

Udseende og pakningsstørrelser

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmovertukne tabletter er lilla, runde tabletter, der er præget med "V4" på den ene side og blank på den anden side.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmovertukne tabletter er lilla, kapselformede tabletter, der er præget med "V10" på den ene side og blank på den anden side.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Τελ/Τηλ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:
+353 (0) 1 761 7299

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/en>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.