

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg deutivacaftor (deutivacaftor), 20 mg tezacaftor (tezacaftor) og vanzacaftorkalsiumdihydrat tilsvarende 4 mg vanzacaftor (vanzacaftor).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg deutivacaftor (deutivacaftor), 50 mg tezacaftor (tezacaftor) og vanzacaftorkalsiumdihydrat tilsvarende 10 mg vanzacaftor (vanzacaftor).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmdrasjerte tabletter

Lilla, rund tablett preget med "V4" på den ene siden og blank på den andre siden (7,35 mm i diameter).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

Lilla, kapselformet tablett preget med "V10" på den ene siden og blank på den andre siden (15 mm x 7 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Alyftrek tabletter er indisert til behandling av cystisk fibrose (CF) hos personer i alderen 6 år og eldre som har minst én mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (*CFTR*)-genet som ikke er av klasse I (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Alyftrek skal kun forskrives av lege med erfaring innen behandling av CF. Dersom personen med CF har en ukjent genotype, skal det anvendes en nøyaktig og validert genotypingsmetode for å bekrefte tilstedeværelse av minst én *CFTR*-mutasjon som er responsiv basert på kliniske data og/eller *in vitro*-data (ved bruk av en genotypeanalyse) (se pkt. 5.1). Alyftrek skal kun brukes hos pasienter diagnostisert med CF. En CF-diagnose skal stilles basert på diagnostiske retningslinjer og klinisk vurdering.

Det er et begrenset antall personer med CF som har mutasjoner som ikke er oppført i tabell 4, som kan være responsive overfor behandlingen. I disse tilfellene kan behandling vurderes når legen mener at de potensielle fordelene oppveier de potensielle risikoene, og under tett medisinsk overvåking. Dette utelukker personer med to klasse I (null)-mutasjoner (mutasjoner som man vet ikke produserer CFTR-protein), da det ikke er forventet at de responderer på modulatorbehandling (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

Dosering

Overvåking av transaminaser (ALAT og ASAT) og total bilirubin anbefales hos alle pasienter før oppstart av behandling, hver 3. måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos pasienter med en anamnese med leversykdom eller transaminaseøkninger, skal hyppigere kontroll overveies (se pkt. 4.4).

Voksne og barn i alderen 6 år og eldre skal doseres i henhold til tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger for personer med CF i alderen 6 år og eldre		
Alder	Vekt	Døgndose (én gang daglig)
≥ 6 år	< 40 kg	Tre tabletter med deutivakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg/vanzakaftor 4 mg
	≥ 40 kg	To tabletter med deutivakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg/vanzakaftor 10 mg

Hver dose skal tas i sin helhet sammen med fettholdig mat, én gang daglig til omtrent samme tid hver dag (se Administrasjonsmåte).

Glemt dose

Dersom det har gått 6 timer eller mindre fra dosen ble glemt, skal den glemte dosen tas så snart som mulig, og opprinnelig doseringsplan skal fortsettes neste dag.

Dersom det har gått mer enn 6 timer fra dosen ble glemt, skal den glemte dosen ikke tas, og opprinnelig doseringsplan skal fortsettes neste dag.

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere

Ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (f.eks. flukonazol, erytromycin, verapamil) eller sterke CYP3A-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin eller klaritromycin), skal dosen reduseres som anbefalt i tabell 2 (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabell 2: Doseringsplan ved samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-hemmere			
Alder	Vekt	Moderate CYP3A-hemmere	Sterke CYP3A-hemmere
≥ 6 år	< 40 kg	To tabletter med deutivakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg/vanzakaftor 4 mg annenhver dag	To tabletter med deutivakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg/vanzakaftor 4 mg én gang i uken
	≥ 40 kg	Én tablett med deutivakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg/vanzakaftor 10 mg annenhver dag	Én tablett med deutivakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg/vanzakaftor 10 mg én gang i uken

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er anbefalt for den eldre pasientpopulasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A)

Ingen dosejustering er anbefalt. Leverfunksjonsprøver skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B)

Bruk er ikke anbefalt. Deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor (D-IVA/TEZ/VNZ) skal kun vurderes dersom det foreligger et klart medisinsk behov og nytten oppveier risikoen. Dersom det brukes, er ingen dosejustering anbefalt. Leverfunksjonsprøver skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C)

Bør ikke brukes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos personer med CF som har lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av D-IVA/TEZ/VNZ hos barn under 6 år har ikke ennå blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data fra kliniske studier. D-IVA/TEZ/VNZ skal ikke brukes hos barn under 1 år på grunn av sikkerhetsrelaterte funn hos juvenile rotter i studier med tezakaftor (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Personer med CF skal instrueres om å svelge tablettene hele. Tablettene skal ikke tygges, knuses eller deles før svelging fordi det ikke foreligger tilgjengelige kliniske data for å støtte andre administrasjonsmåter.

Tablettene skal tas sammen med fettholdig mat. Eksempler på måltider eller mellommåltider som inneholder fett, er de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg, ost, nøtter, helmelk eller kjøtt (se pkt. 5.2).

Mat eller drikke som inneholder grapefrukt skal unngås under behandlingen (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forhøyede transaminaser og leverskade

Tilfeller av leversvikt som medførte transplantasjon har blitt rapportert de første 6 behandlingsmånedene hos pasienter med eller uten underliggende avansert leversykdom som tok et legemiddel inneholdende eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor, som inneholder ett identisk (tezakaftor)

og ett liknende (ivakaftor) virkestoff som Alyftrek. Forhøyede transaminaser er vanlig hos personer med CF, og har blitt observert hos enkelte personer med CF som behandles med D-IVA/TEZ/VNZ (se pkt. 4.8). Hos pasienter som tar ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor (IVA/TEZ/ELX) i kombinasjon med IVA, har økning av transaminaser noen ganger vært forbundet med samtidig økning av total bilirubin. Kontroll av transaminaser (ALAT og ASAT) og total bilirubin anbefales hos alle personer med CF før oppstart av behandling, hver 3. måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos personer med CF med en anamnese med leversykdom eller transaminaseøkninger, skal hyppigere kontroll overveies.

Behandlingen skal avbrytes og måling av serumtransaminaser og total bilirubin skal foretas umiddelbart dersom en pasient utvikler kliniske tegn eller symptomer som indikerer leverskade (f.eks. gulsott og/eller mørk urin, uforklarlig kvalme eller oppkast, smerter i øvre høyre kvadrant eller anoreksi). Ved ALAT eller ASAT $> 5 \times$ øvre normalgrense (ULN), eller ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN og bilirubin $> 2 \times$ ULN, skal doseringen avbrytes. Laboratorieprøver skal overvåkes nøye til forstyrrelsen opphører. Etter opphør skal nytte og risiko ved å gjenoppta behandlingen overveies (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Pasienter som gjenopptar behandling etter avbrudd, skal overvåkes nøye.

Hos personer med CF og som har underliggende avansert leversykdom (f.eks. cirrhose, portal hypertensjon), skal D-IVA/TEZ/VNZ brukes med forsiktighet, og kun dersom fordelene forventes å oppveie risikoene. Dersom det brukes hos disse pasientene, skal de overvåkes nøye etter behandlingsstart (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Pasienter som har seponert eller avbrutt behandling med et legemiddel som inneholder tezakaftor eller ivakaftor på grunn av bivirkninger

Det er ingen tilgjengelige sikkerhetsdata for D-IVA/TEZ/VNZ hos pasienter som tidligere har seponert eller avbrutt behandling med et legemiddel som inneholder tezakaftor eller ivakaftor på grunn av bivirkninger. Nytt og risiko skal overveies før D-IVA/TEZ/VNZ brukes hos disse pasientene. Dersom D-IVA/TEZ/VNZ brukes hos disse pasientene, skal de overvåkes nøye, som klinisk indisert.

Nedsatt leverfunksjon

Behandling av pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon er ikke anbefalt. Hos personer med CF med moderat nedsatt leverfunksjon skal bruk av D-IVA/TEZ/VNZ kun vurderes dersom det foreligger et klart medisinsk behov, og nytten forventes å oppveie risikoen. Dersom det brukes, er ingen dosejustering nødvendig.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke behandles med D-IVA/TEZ/VNZ (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Depresjon og andre psykiatiske lidelser

Depresjon og angst har blitt rapportert hos pasienter behandlet med D-IVA/TEZ/VNZ. Tilfeller av atferdsendringer og insomni har blitt rapportert hos pasienter som tar legemidler som inneholder eleksakaftor, tezakaftor og ivakaftor, som inneholder ett identisk (tezakaftor) og ett lignende (ivakaftor) virkestoff som Alyftrek.

I noen tilfeller ble symptombedring rapportert etter seponering av behandlingen. Pasienter (og omsorgspersoner) skal informeres om behovet for å overvåke for nedstemthet, selvmordstanker, søvnforstyrrelser og uvanlige endringer i atferd, og instrueres om å gi beskjed til legen dersom slike symptomer oppstår (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen erfaring med D-IVA/TEZ/VNZ hos personer med CF med alvorlig nedsatt nyrefunksjon / terminal nyresvikt, og derfor anbefales forsiktighet hos denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Mutasjoner som sannsynligvis ikke responderer på modulatorbehandling

Pasienter med en genotype som består av to *CFTR*-mutasjoner som man vet ikke produserer CFTR-protein (dvs. to klasse I-mutasjoner), forventes ikke å respondere på behandling.

Kliniske studier som sammenligner D-IVA/TEZ/VNZ med TEZ/IVA eller IVA

Det har ikke blitt gjennomført kliniske studier som direkte sammenligner D-IVA/TEZ/VNZ med TEZ/IVA eller IVA hos pasienter som ikke har *F508del*-varianter.

Pasienter etter organtransplantasjon

D-IVA/TEZ/VNZ har ikke blitt undersøkt hos personer med CF som har fått organtransplantasjon. Bruk hos transplanterte pasienter er derfor ikke anbefalt. Dersom det brukes, se pkt. 4.5 for interaksjoner med vanlig brukte immunsuppressive midler.

Utslett

Insidensen av utslett var høyere hos kvinner enn hos menn, spesielt hos kvinner som brukte hormonelle antikonsepsjonsmidler. Det kan ikke utelukkes at hormonelle antikonsepsjonsmidler kan bidra til forekomst av utslett. Hos personer med CF som tar hormonelle antikonsepsjonsmidler og utvikler utslett, skal det vurderes å avbryte behandling med D-IVA/TEZ/VNZ og hormonelle antikonsepsjonsmidler. Etter opphør av utslett skal det vurderes å gjenoppta behandling med D-IVA/TEZ/VNZ uten hormonelle antikonsepsjonsmidler, hvis aktuelt. Dersom utslettet ikke kommer tilbake, kan det vurderes å gjenoppta bruk av hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt. 4.5 og 4.8).

Eldre

Kliniske studier av D-IVA/TEZ/VNZ inkluderte ikke tilstrekkelig antall personer med CF i alderen 65 år og eldre til å fastslå om responsen hos disse pasientene er forskjellig fra den hos yngre voksne. Doseanbefalinger er basert på den farmakokinetiske profilen og erfaring fra studier med tezakaftor/ivakaftor (TEZ/IVA) i kombinasjon med ivakaftor (IVA), samt monoterapi med ivakaftor (IVA) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaksjoner med legemidler

CYP3A-induktorer

Eksposeringen av vanzakaftor (VNZ), tezakaftor (TEZ) og deutivakaftor (D-IVA) forventes å reduseres ved samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-induktorer, noe som kan føre til nedsatt effekt av D-IVA/TEZ/VNZ. Samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-induktorer er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

CYP3A-hemmere

VNZ-, TEZ- og D-IVA-eksposeringen øker ved samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-hemmere. Dosen skal derfor reduseres ved samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5).

Katarakter

Tilfeller av ikke-medfødt uklar linse uten synspåvirkning er rapportert hos personer med CF under 18 år behandlet med ivakaftor (IVA)-holdige regimer. Selv om det forelå andre risikofaktorer i noen av tilfellene (som bruk av kortikosteroider, eksponering for stråling), kan en mulig risiko knyttet til behandling med IVA ikke utelukkes. Da D-IVA er en deuterert isotopolog av IVA, anbefales øyeundersøkelser før og under behandling hos personer med CF under 18 år som begynner med behandling med D-IVA/TEZ/VNZ (se pkt. 5.3).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker farmakokinetikken til D-IVA/TEZ/VNZ

CYP3A-induktorer

VNZ, TEZ og D-IVA er CYP3A-substrater. VNZ og D-IVA er sensitive CYP3A-substrater. Samtidig bruk av CYP3A-induktorer kan medføre redusert eksponering og dermed redusert effekt av D-IVA/TEZ/VNZ. Samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-induktorer er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Eksempler på moderate eller sterke CYP3A-induktorer er:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesurt (*Hypericum perforatum*) og efavirenz

CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av itraconazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte VNZs AUC 10,5 ganger, TEZs AUC 4,0 til 4,5 ganger og D-IVAs AUC 11,1 ganger. Dosen av D-IVA/TEZ/VNZ skal reduseres ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eksempler på sterke CYP3A-hemmere er:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol og vorikonazol
- telitromycin og klaritromycin

Simuleringer har indikert at samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere kan øke VNZs, TEZs og D-IVAs AUC henholdsvis ca. 2,4 til 3,9 ganger, 2,1 ganger og 2,9 til 4,8 ganger. Dosen av D-IVA/TEZ/VNZ skal reduseres ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eksempler på moderate CYP3A-hemmere er:

- flukonazol
- erytromycin
- verapamil

Samtidig bruk av D-IVA/TEZ/VNZ og grapefruktjuice, som har ett eller flere innholdsstoffer som hemmer CYP3A moderat, kan øke VNZ-, TEZ- og D-IVA-eksponeringen. Mat eller drikke som inneholder grapefrukt, skal unngås under behandling (se pkt. 4.2).

Ciprofloksacin

D-IVA/TEZ/VNZ har ikke blitt evaluert for samtidig bruk med ciprofloksacin. Ciprofloksacin hadde imidlertid ingen klinisk relevant effekt på TEZ- eller IVA-eksponeringen og forventes ikke å ha noen klinisk relevant effekt på VNZ- eller D-IVA-eksponeringen. Dosejustering er derfor ikke nødvendig ved samtidig bruk av D-IVA/TEZ/VNZ og ciprofloksacin.

Legemidler som påvirkes av VNZ-, TEZ- og D-IVA

CYP2C9-substrater

D-IVA kan hemme CYP2C9. Overvåking av internasjonal normalisert ratio (INR) ved samtidig bruk av D-IVA/TEZ/VNZ og warfarin er derfor anbefalt. Andre legemidler hvor eksponeringen kan økes av D-IVA/TEZ/VNZ, er glimepirid og glipizid. Disse legemidlene skal brukes med forsiktighet.

Mulighet for interaksjon med transportproteiner

D-IVA/TEZ/VNZ har ikke blitt evaluert for samtidig bruk av P-glykogprotein (P-gp)-substrater. Samtidig bruk av tezakaftor/ivakaftor (TEZ/IVA) og digoksin, et sensitivt P-gp-substrat, økte imidlertid digoksins AUC 1,3 ganger. Bruk av D-IVA/TEZ/VNZ kan øke systemisk eksponering av legemidler som er sensitive P-gp-substrater, noe som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Når det brukes samtidig med digoksin eller andre P-gp-substrater med smal terapeutisk indeks, slik som ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus, skal det utvises forsiktighet med relevant overvåking.

Basert på *in vitro*-data, har VNZ, TEZ og D-IVA lavt potensial for å hemme OATP1B1 i klinisk relevante konsentrasjoner. D-IVA har tilsvarende potensial for OATP1B1-hemming som IVA *in vitro*. Samtidig bruk av TEZ/IVA og pitavastatin, et OATP1B1-substrat, hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen av pitavastatin.

Brystkreftresistensprotein (BCRP)-substrater

VNZ og D-IVA er BCRP-hemmere *in vitro*. Samtidig bruk av D-IVA/TEZ/VNZ og BCRP-substrater kan øke eksponeringen av disse substratene, men dette har ikke blitt undersøkt klinisk. Når det brukes samtidig med BCRP-substrater, skal det utvises forsiktighet med relevant overvåking.

Hormonelle antikonsepsjonsmidler

D-IVA/TEZ/VNZ har ikke blitt evaluert for samtidig bruk av orale antikonsepsjonsmidler. TEZ i kombinasjon med IVA og IVA alene har blitt undersøkt sammen med etinyløstradiol/noretisteron, og ble funnet å ikke ha noen klinisk relevant effekt på eksponeringen av det orale antikonsepsjonsmidlet. VNZ, TEZ og D-IVA har lavt potensial for å indusere eller hemme CYP3A *in vitro*. D-IVA/TEZ/VNZ forventes ikke å påvirke effekten til orale antikonseptiva.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av D-IVA/TEZ/VNZ hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Alyftrek under graviditet.

Amming

Begrensede data viser at TEZ skilles ut i morsmelk hos mennesker og har blitt kvantifisert i plasma hos nyfødte/spedbarn ammet av behandlede kvinner. VNZ skilles ut i melken hos diegivende hunnrotter. Effekten av D-IVA har ikke blitt undersøkt, men begrensede data viser at IVA skilles ut i morsmelk hos mennesker og har blitt kvantifisert i plasma hos nyfødte/spedbarn ammet av behandlede kvinner.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Alyftrek skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data på effekten av VNZ, TEZ og D-IVA på fertilitet hos mennesker. Effekten av D-IVA på fertilitet har ikke blitt undersøkt hos rotter, men IVA påvirket fertilitet hos hunn- og hannrotter. VNZ og TEZ påvirket ikke indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

D-IVA/TEZ/VNZ har liten påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Svimmelhet er rapportert hos personer med CF som har fått TEZ/IVA i kombinasjon med IVA samt IVA monoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter som blir svimle, skal frarådes å kjøre eller bruke maskiner til symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene hos personer med CF i alderen 12 år og eldre behandlet med Alyftrek var hodepine (15,8 %) og diaré (12,1 %). Frekvensen av seponering av behandling i kliniske studier på grunn av bivirkninger var 3,8 %. De vanligste bivirkningene som medførte seponering av behandling, var økt alaninaminotransferase (1,5 %) og økt aspartataminotransferase (1,3 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene som forekom med Alyftrek, var økt ALAT (0,4 %) og økt ASAT (0,4 %).

Bivirkningstabell

Tabell 3 gjenspeiler bivirkninger observert med D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA i kombinasjon med IVA og IVA som monoterapi. Bivirkninger er rangert under MedDRA frekvensklassifisering: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Bivirkninger etter foretrukket betegnelse, insidens og frekvens		
Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	svært vanlige
	Nasofaryngitt	svært vanlige
	Influenza*	svært vanlige
	Rhinitt	vanlige
Psykiatriske lidelser	Depresjon*	vanlige
	Angst*	vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*	svært vanlige
	Svimmelhet	svært vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Øresmerter	vanlige
	Ubehag i øret	vanlige
	Tinnitus	vanlige
	Trommehinnehyperemi	vanlige
	Vestibulære sykdommer	vanlige
	Øretetthet	mindre vanlige

Tabell 3: Bivirkninger etter foretrukket betegnelse, insidens og frekvens		
Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i orofarynks	svært vanlige
	Nesetetthet	svært vanlige
	Tette bihuler	vanlige
	Erytem i farynks	vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter	svært vanlige
	Diaré*	svært vanlige
	Kvalme	vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Transaminaseøkninger	svært vanlige
	Økt alaninaminotransferase*	vanlige
	Økt aspartataminotransferase*	vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett*	vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Kul i brystet	vanlige
	Brystinflammasjon	mindre vanlige
	Gynekomasti	mindre vanlige
	Brystvortelidelse	mindre vanlige
	Brystvortesmerter	mindre vanlige
Undersøkelser	Bakterier i sputum	svært vanlige
	Økt kreatinkinase i blod*	vanlige

* Bivirkninger observert i kliniske studier med deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Transaminaseøkninger

I studie 121-102 og 121-103 var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN 1,3 %, 2,5 % og 6,0 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Insidensen av bivirkningen transaminaseøkninger var 9,0 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Blant deltakere behandlet med D-IVA/TEZ/VNZ seponerte 1,5 % behandlingen grunnet forhøyede transaminaser.

I studie 121-105, kohort B1, hos personer med CF i alderen 6 til < 12 år, var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN henholdsvis 0 %, 1,3 % og 3,8 %.

Utslett

I studie 121-102 og 121-103 var insidensen av utslett (f.eks. utslett, kløende utslett) 11,0 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Utslettene var vanligvis av mild til moderat alvorlighetsgrad. Insidensen av utslett var 9,4 % hos menn og 13,0 % hos kvinner (se pkt. 4.4 og 4.5).

Økt kreatinkinase

I studie 121-102 og 121-103 var insidensen av maksimal kreatinkinase > 5 x ULN 7,9 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Blant deltakere behandlet med D-IVA/TEZ/VNZ seponerte 0,2 % behandlingen på grunn av økt kreatinkinase.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsdata for D-IVA/TEZ/VNZ i studie 121-105, kohort B1, ble evaluert hos 78 personer med CF i alderen 6 til < 12 år. Sikkerhetsdata for D-IVA/TEZ/VNZ i studie 121-102 og 121-103 ble evaluert hos 67 personer med CF i alderen 12 til < 18 år. Sikkerhetsprofilen er generelt lik hos pediatriske og voksne pasienter.

Transaminaseøkninger

I studie 121-105, kohort B1, hos personer med CF i alderen 6 til < 12 år, var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN henholdsvis 0,0 %, 1,3 % og 3,8 %. Ingen

pasienter behandlet med Alyftrek hadde transaminaseøkning $> 3 \times \text{ULN}$ forbundet med forhøyet total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$, eller seponerte behandlingen på grunn av transaminaseøkning (se pkt. 4.4).

Utslett

I studie 121-105 hos pasienter i alderen 6 til < 12 år, fikk 4 (5,1 %) forsøkspersoner minst ett utslett. Utslettene var av mild alvorlighetsgrad. Disse utslettene medførte ikke seponering eller avbrudd av behandlingen.

Uklar linse

I studie 121-105 hos pasienter i alderen 6 til < 12 år, fikk én (1,3 %) person med CF uklar linse.

Andre spesielle populasjoner

Sikkerhetsprofilen til D-IVA/TEZ/VNZ var generelt lik på tvers av alle undergrupper av pasienter, inkludert analyse ut fra alder, kjønn, baseline prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over ett sekund (ppFEV_1) og geografisk region.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Intet spesifikt antidot er tilgjengelig mot overdosering med Alyftrek. Behandling av overdosering består av generelle støttetiltak, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet, ATC-kode: R07AX33

Virkningsmekanisme

VNZ og TEZ er CFTR-korrigerende substanser som bindes til forskjellige seter på CFTR-proteinet, og har en additiv effekt som bedrer cellulær prosessering og transport av utvalgte mutante former av CFTR (inkludert *F508del*-CFTR), slik at mengden av CFTR-protein som leveres til celleoverflaten øker sammenlignet med molekylene hver for seg. D-IVA øker sannsynligheten for åpen kanal (eller regulering) i CFTR-proteinet på celleoverflaten.

Den kombinerte effekten av VNZ, TEZ og D-IVA er økt mengde og funksjon av CFTR på celleoverflaten, som gir økt CFTR-aktivitet målt som CFTR-mediert kloridtransport *in vitro* og som klorid i svette (SwCl) hos personer med CF.

CFTR-kloridtransporttest i celler fra skjoldbruskkjertelen hos Fischer-rotter (FRT-celler) som uttrykker mutert CFTR

Kloridtransportresponsen på D-IVA/TEZ/VNZ ved mutert CFTR-protein, ble bestemt ved elektrofysiologiske undersøkelser i Ussing-kammer ved bruk av et oppsett av FRT-cellelinjer transfektert med individuelle CFTR-mutasjoner. D-IVA/TEZ/VNZ økte kloridtransporten i FRT-celler som uttrykte visse CFTR-mutasjoner.

Grenseverdien for CFTR-kloridtransportresponsen *in vitro* ble bestemt å være en nettoøkning på minst 10 % av normalen over baseline fordi den er prediktiv eller kan med rimelighet forventes å forutsi klinisk respons. For individuelle mutasjoner korrelerer ikke størrelsen på nettoendring fra baseline i CFTR-mediert kloridtransport *in vitro* med størrelsen på klinisk respons.

Når det foreligger en CFTR-mutasjon som er responsiv overfor D-IVA/TEZ/VNZ basert på *in vitro*-data fra FRT-celler, vil det mest sannsynlig resultere i en klinisk respons ved CF.

Tabell 4 inneholder en liste med CFTR-mutasjoner inkludert i indikasjonen for behandling med Alyftrek. Forekomst av CFTR-mutasjoner oppført i denne tabellen skal ikke brukes i stedet for en cystisk fibrose-diagnose, og heller ikke som eneste bestemmende faktor ved forskrivning

Tabell 4: CFTR-mutasjoner identifisert som responsive overfor D-IVA/TEZ/VNZ basert på kliniske data 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
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

Tabell 4: CFTR-mutasjoner identifisert som responsive overfor D-IVA/TEZ/VNZ basert på kliniske data og/eller *in vitro*-data

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;R668C [‡]	L1065R	R117C	T908N
A561E	G178E [#]	L1077P [*]	R117C;G576A;R668C [‡]	T990I
A566D	G178R [#]	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 [#]
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;D1270N [‡]	Y1073C
D651N	G85V	M1137V	N [‡]	Y1092H

Tabell 4: CFTR-mutasjoner identifisert som responsive overfor D-IVA/TEZ/VNZ basert på kliniske data og/eller *in vitro*-data

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	

Det finnes personer med CF som har to sjeldne ikke-*F508del*-CFTR-mutasjoner som ikke er oppført i tabell 4. Forutsatt at de ikke har to klasse I (null)-mutasjoner (mutasjoner som man vet ikke produserer CFTR-protein) (se pkt. 4.1), er det mulig at de kan respondere på behandling. I disse tilfellene kan Alyftrek vurderes når legen mener at de potensielle fordelene oppveier de potensielle risikoene, og under tett medisinsk overvåking.

En individuell CF-diagnose skal stilles basert på diagnostiske retningslinjer og klinisk vurdering, da det foreligger store forskjeller i fenotyper for pasienter med samme genotype.

* Mutasjoner støttet av kliniske data.

† Ikke-ankerkjente spleisemutasjoner der effekt er ekstrapolert fra kliniske data fra andre CFTR-modulatorer fordi disse mutasjonene ikke er mottakelige for FRT-analyse.

‡ Komplekse/sammensatte mutasjoner der ett enkelt allel av CFTR-genet har flere mutasjoner. Disse eksisterer uavhengig av mutasjoner på det andre allelet.

¶ N1303K er ekstrapolert fra kliniske data for IVA/TEZ/ELX i kombinasjon med IVA og støttet av analysedata fra humane bronkieepitelceller (HBE).

Mutasjoner er ekstrapolert fra FRT-data med TEZ/IVA eller IVA-monoterapi, der et positivt svar indikerer en klinisk respons.

Mutasjoner uten merknader er inkludert basert på FRT-analyser med D-IVA/TEZ/VNZ, der et positivt svar indikerer en klinisk respons.

Farmakodynamiske effekter

Effekter på klorid i svette

I studie 121-102 (personer med CF, heterozygote for en *F508del*- og en CFTR-mutasjon som tilsier enten ingen produksjon av CFTR-protein eller et CFTR-protein som ikke transporterer klorid og ikke responderer på andre CFTR-modulatorer (IVA og TEZ/IVA) *in vitro*), var behandlingsforskjellen for D-IVA/TEZ/VNZ sammenlignet med IVA/TEZ/ELX for gjennomsnittlig absolutt endring i SwCl fra baseline til uke 24 -8,4 mmol/l (95 % KI: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

I studie 121-103 (personer med CF homozygote for *F508del*-mutasjonen, heterozygote for *F508del*-mutasjonen og enten en regulerings- eller en restfuksjonsmutasjon, eller minst én mutasjon som responderer på IVA/TEZ/ELX uten *F508del*-mutasjon), var behandlingsforskjellen for D-IVA/TEZ/VNZ sammenlignet med IVA/TEZ/ELX for gjennomsnittlig absolutt endring i SwCl fra baseline til uke 24 -2,8 mmol/l (95 % KI: -4,7; -0,9; $P = 0,0034$).

I studie 121-105, kohort B1 (personer med CF i alderen 6 til < 12 år med minst én mutasjon som responderer på IVA/TEZ/ELX), var gjennomsnittlig absolutt endring i SwCl fra baseline til uke 24 -8,6 mmol/l (95 % KI: -11,0; -6,3).

Kardiovaskulære effekter

Effekt på QT-intervallet

Ved eksponeringer tilsvarende opptil 6 ganger høyere enn de observert med maksimal anbefalt dose av VNZ, og doser opptil 3 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose av TEZ og D-IVA, ble QT/QTc-intervallet hos friske forsøkspersoner ikke forlenget i klinisk relevant grad.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til D-IVA/TEZ/VNZ hos personer med CF i alderen 12 år og eldre ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblindede fase III-studier med IVA/TEZ/ELX-kontroll (studie 121-102 og 121-103). Den farmakokinetiske profilen, sikkerheten og effekten til D-IVA/TEZ/VNZ hos personer med CF i alderen 6 til < 12 år støttes av resultater fra studier av D-IVA/TEZ/VNZ hos personer med CF i alderen 12 år og eldre (studie 121-102 og 121-103) og ytterligere data fra en åpen fase III-studie (studie 121-105, kohort B1).

Studie 121-102 og 121-103

Studie 121-102 var en 52 ukers, randomisert, dobbeltblindet studie med IVA/TEZ/ELX-kontroll hos personer med CF som var heterozygote for *F508del*-mutasjonen og en *CFTR*-mutasjon som tilsier enten ingen produksjon av CFTR-protein eller et CFTR-protein som ikke transporterer klorid og ikke responderer på andre CFTR-modulatorer (IVA og TEZ/IVA) *in vitro*. Totalt 398 personer med CF i alderen 12 år og eldre fikk IVA/TEZ/ELX i en 4 ukers innkjøringsperiode og ble deretter randomisert til å få D-IVA/TEZ/VNZ eller IVA/TEZ/ELX i en 52 ukers behandlingsperiode. Gjennomsnittsalderen var 30,8 år (variasjonsbredde 12,2 år, 71,6 år; 14,3 % under 18 år) og 41 % kvinner og 59 % menn. Etter den 4 uker lange innkjøringsperioden var gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline 67,1 prosentpoeng (variasjonsbredde: 28,0, 108,6), gjennomsnittlig CFQ-R RD-skår ved baseline var 84,4 (variasjonsbredde 22,2, 100) og gjennomsnittlig SwCl ved baseline var 53,9 mmol/l (variasjonsbredde: 10,0 mmol/l, 113,5 mmol/l).

Studie 121-103 var en 52 ukers, randomisert, dobbeltblindet studie med IVA/TEZ/ELX-kontroll hos personer med CF som hadde én av følgende genotyper: homozygot for *F508del*-mutasjonen, heterozygot for *F508del*-mutasjonen og enten en regulerings- eller en restfunksjonsmutasjon, eller minst én mutasjon som responderer på IVA/TEZ/ELX uten *F508del*-mutasjon. Totalt 573 personer med CF i alderen 12 år og eldre fikk IVA/TEZ/ELX i en 4 ukers innkjøringsperiode og ble deretter randomisert til å få D-IVA/TEZ/VNZ eller IVA/TEZ/ELX i en 52 ukers behandlingsperiode. Gjennomsnittsalderen var 33,7 år (variasjonsbredde 12,2 år, 71,2 år; 13,8 % under 18 år) og 48,9 % kvinner og 51,1 % menn. Etter den 4 uker lange innkjøringsperioden var gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline 66,8 prosentpoeng (variasjonsbredde: 36,4, 112,5), gjennomsnittlig CFQ-R RD-skår ved baseline var 85,7 (variasjonsbredde 27,8, 100) og gjennomsnittlig SwCl ved baseline var 42,8 mmol/l (variasjonsbredde: 10,0 mmol/l, 113,3 mmol/l).

I begge studiene evaluerte det primære endepunktet ikke-inferioritet i gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i ppFEV₁ til og med uke 24. Det viktigste sekundære endepunktet evaluerte superioritet i gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i SwCl til og med uke 24.

Se tabell 5 for et sammendrag av de viktigste effektresultatene for studie 121-102 og 121-103.

Tabell 5: Effektanalyser fra studie 121-102 og studie 121-103					
Analyse*	Statistikk	Studie 121-102		Studie 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Primære					
Baseline ppFEV ₁ (prosentpoeng)	Gjennomsnitt (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Absolutt endring fra baseline i ppFEV ₁ til og med uke 24 (prosentpoeng)	n	187	193	268	276
	LS gjennomsnitt (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	LS gjennomsnittlig forskjell, 95 % KI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	P-verdi (1-sidig) for ikke-inferioritet†	< 0,0001		< 0,0001	
Viktigste sekundære					
Baseline SwCl (mmol/l)	Gjennomsnitt (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Absolutt endring fra baseline i SwCl til og med uke 24 (mmol/l)	n	185	194	270	276
	LS gjennomsnitt (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	LS gjennomsnittlig forskjell, 95 % KI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P-verdi (2-sidig)	< 0,0001		0,0034	
Andre sekundære §					
Antall lunge-eksaserbasjoner til og med uke 52	Antall hendelser	67	90	86	79
	Hendelsesrate per år	0,32	0,42	0,29	0,26
	Rateforskjell, 95 % KI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Absolutt endring fra baseline i CFQ-R RD-skår til og med uke 24 (poeng)	n	186	192	268	270
	LS gjennomsnitt (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	LS gjennomsnittlig forskjell, 95 % KI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund, KI: konfidensintervall, SD: standardavvik, SE: standardfeil, CFQ-R RD: det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose (respirasjonsdomene), SwCl: klorid i svette					
Merknad: Analyser var basert på fullt analysesett (FAS). FAS ble definert som alle randomiserte forsøkspersoner som hadde den tilsktete CFTR-allelmutasjonen og fikk minst én dose med studiebehandling.					
* En 4 ukers innkjøringsperiode med IVA/TEZ/ELX ble gjennomført for å fastslå en baseline for behandlingen.					
† Den forhåndsspesifiserte marginen for ikke-inferioritet var -3,0 prosentpoeng.					
§ Ikke kontrollert for multiplisitet.					

I studie 121-102 og 121-103 ble gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i ppFEV₁ og absolutt endring fra baseline i klorid i svette til og med uke 24 opprettholdt til og med uke 52.

Studie 121-105

Studie 121-105 var en åpen studie hos personer med CF med minst én mutasjon som responderer på IVA/TEZ/ELX. Kohort B1 evaluerte sikkerhet, tolerabilitet og effekt av D-IVA/TEZ/VNZ hos totalt 78 personer med CF i alderen 6 til < 12 år (gjennomsnittsalder 9,1 år (variasjonsbredde 6,2 år til 12,0 år), 43,6 % jenter, 56,4 % gutter) i en 24 ukers behandlingsperiode. I kohort B1 fikk alle deltakerne IVA/TEZ/ELX ved baseline. Gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline med IVA/TEZ/ELX var 99,7 prosentpoeng (variasjonsbredde: 29,3, 146,0), gjennomsnittlig CFQ-R RD-skår ved baseline med IVA/TEZ/ELX var 84,8 (variasjonsbredde 16,7, 100) og gjennomsnittlig SwCl ved baseline med IVA/TEZ/ELX var 40,4 mmol/l (variasjonsbredde: 11,5 mmol/l, 109,5 mmol/l).

I studie 121-105, kohort B1, var sikkerhet og tolerabilitet de primære endepunktene. Effektpunkter inkluderte absolutt endring i ppFEV₁, absolutt endring i SwCl, absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-skår og antall lungeeksaserbasjoner (PEX) til og med uke 24.

Se tabell 6 for et sammendrag av effektresultatene.

Tabell 6: Effektanalyser, studie 121-105 (kohort B1)		
Analyse	Statistikk	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Sekundær effekt		
Baseline ppFEV ₁	Gjennomsnitt (SD)	99,7 (15,1)
Baseline SwCl	Gjennomsnitt (SD)	40,4 (20,9)
Absolutt endring i ppFEV ₁ fra baseline til og med uke 24 (prosentpoeng)	LS gjennomsnitt (95 % KI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Absolutt endring i SwCl fra baseline til og med uke 24 (mmol/l)	LS gjennomsnitt (95 % KI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-skår fra baseline til og med uke 24 (poeng)	LS gjennomsnitt (95 % KI)	3,9 (1,5; 6,3)
Antall lungeeksaserbasjoner til og med uke 24	Hendelsesrate per år	0,15
KI: konfidensintervall, ppFEV ₁ : prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund, SD: standardavvik, CFQ-R: det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose		

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med D-IVA/TEZ/VNZ i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til VNZ, TEZ og D-IVA er lik hos friske, voksne personer og personer med CF. Etter oppstart av dosering én gang daglig med D-IVA/TEZ/VNZ, nådde plasmakonsentrasjonen steady state innen 20 dager for VZN, innen 8 dager for TEZ og innen 8 dager for D-IVA.

Ved dosering med D-IVA/TEZ/VNZ til steady state, er akkumuleringsforholdet basert på AUC ca. 6,09 for VZN, 1,92 for TEZ og 1,74 for D-IVA. De viktigste farmakokinetiske parametrene for D-IVA/TEZ/VZN ved steady state hos personer med CF i alderen 12 år og eldre er vist i tabell 7.

Tabell 7: Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre for VNZ, TEZ og D-IVA ved steady state hos personer med CF i alderen 12 år og eldre			
Dose	Virkestoff	C_{max} (mikrog/ml)	AUC_{0-24t} (mikrog-time/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: standardavvik, C _{max} : maksimal observert konsentrasjon, AUC _{0-24t} : areal under konsentrasjon-mot-tid-kurven ved steady state.			

Absorpsjon

VNZ, TEZ og D-IVA absorberes med en median (variasjonsbredde) tid til maksimal konsentrasjon (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).

VNZ-eksponeringen (AUC) øker ca. 4 til 6 ganger når det blir administrert sammen med fettholdige måltider sammenlignet med i fastende tilstand. D-IVA-eksponeringen øker ca. 3 til 4 ganger når det blir administrert sammen med fettholdige måltider sammenlignet med i fastende tilstand, mens mat ikke hadde noen klinisk signifikant effekt på TEZ-eksponeringen (se pkt. 4.2).

Distribusjon

VNZ og D-IVA er > 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til albumin og alfa-1-surt glykoprotein. TEZ er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til albumin.

Etter oral administrering av D-IVA/TEZ/VNZ, var gjennomsnittlig (SD) tilsynelatende distribusjonsvolum for VNZ, TEZ og D-IVA henholdsvis 90,4 liter (31,3), 123 liter (43,2) og 157 liter (47,3). VNZ, TEZ og D-IVA går ikke fortrinnsvis inn i humane erytrocytter.

Biotransformasjon

VNZ blir omfattende metabolisert hos mennesker, hovedsakelig av CYP3A4/5. VNZ har ingen vesentlige sirkulerende metabolitter.

TEZ blir omfattende metabolisert hos mennesker, hovedsakelig av CYP3A4/5. Etter oral administrering av en enkeltdose på 100 mg ^{14}C -TEZ til friske, mannlige forsøkspersoner var M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ de tre sirkulerende hovedmetabolittene til TEZ hos mennesker. M1-TEZ har tilsvarende potens som TEZ, og anses å være farmakologisk aktiv. M2-TEZ er mye mindre farmakologisk aktiv enn TEZ eller M1-TEZ, og M5-TEZ anses ikke å være farmakologisk aktiv. En annen mindre vesentlig sirkulerende metabolitt, M3-TEZ, dannes ved direkte glukuronidering av TEZ.

D-IVA blir hovedsakelig metabolisert av CYP3A4/5, med dannelse av de to sirkulerende hovedmetabolittene, M1-D-IVA og M6-D-IVA. M1-D-IVA har ca. en femtedel av D-IVAs potens og anses å være farmakologisk aktiv. M6-D-IVA anses ikke å være farmakologisk aktiv.

Eliminasjon

Etter oral administrering av D-IVA/TEZ/VNZ, var gjennomsnittlig (SD) tilsynelatende clearance for VNZ, TEZ og D-IVA henholdsvis 1,18 (0,455) liter/time, 0,937 (0,338) liter/time og 6,52 (2,77) liter/time. Gjennomsnittlig (SD) terminal halveringstid for VNZ, TEZ og D-IVA etter administrering av D-IVA/TEZ/VNZ kombinasjonstabletter med fast dose er henholdsvis ca. 54,0 (10,1) timer, 92,4 (23,1) timer og 17,3 (2,67) timer. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse, er gjennomsnittlig (SD) effektiv halveringstid for VNZ, TEZ og D-IVA etter administrering av D-IVA/TEZ/VNZ kombinasjonstabletter med fast dose hos personer med CF henholdsvis ca. 92,8, (30,2) timer, 22,5 (5,85) timer og 19,2 (8,71) timer.

Utskillelse

Etter oral administrering av ^{14}C -VNZ alene, ble mesteparten av radioaktiviteten (91,6 %) eliminert i feces, hovedsakelig som metabolitter.

Etter oral administrering av ^{14}C -TEZ alene, ble mesteparten av dosen (72 %) utskilt i feces (uendret eller som M2-TEZ) og ca. 14 % ble gjenfunnet i urin (hovedsakelig som M2-TEZ), som resulterte i at gjennomsnittlig 86 % ble gjenfunnet inntil 26 dager etter dosering.

Prekliniske data indikerer at mesteparten av ^{14}C -D-IVA blir utskilt i feces. Utskilte hovedmetabolitter av D-IVA var M1-D-IVA og M6-D-IVA. Utskillelse av D-IVA hos mennesker forventes å være tilsvarende som for IVA, basert på tilsvarende struktur (deuterert isotopolog) og prekliniske data.

Etter oral administrering av ^{14}C -IVA alene, ble mesteparten av IVA (87,8 %) eliminert i feces etter metabolisering. Det var minimal eliminasjon av IVA og dets metabolitter i urin (kun 6,6 % av IVA ble gjenfunnet i urin).

Nedsatt leverfunksjon

D-IVA/TEZ/VNZ har ikke blitt undersøkt hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Etter en enkeltdose av D-IVA/TEZ/VNZ, hadde forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon ca. 30 % lavere total VNZ-eksponering, tilsvarende total TEZ-eksponering og 20 % lavere total D-IVA-eksponering sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi.

Nedsatt nyrefunksjon

Urinutskillelse av VNZ, TEZ og D-IVA er ubetydelig (se Eliminasjon).

VNZ alene eller i kombinasjon med TEZ og D-IVA er ikke undersøkt hos personer med CF med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR under 30 ml/minutt) eller hos personer med CF med terminal nyresvikt. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse synes VNZ-eksponeringen å være lik hos pasienter med lett (N = 126, eGFR 60 til under 90 ml/minutt/1,73 m²) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (N = 2, eGFR 30 til under 60 ml/minutt/1,73 m²) og personer med normal nyrefunksjon (N = 580, eGFR 90 ml/minutt/1,73 m² eller mer).

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var TEZ-eksponeringen lik hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (N = 172, eGFR 60 til under 90 ml/minutt/1,73 m²) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (N = 8, eGFR 30 til under 60 ml/minutt/1,73 m²) og personer med normal nyrefunksjon (N = 637, eGFR 90 ml/minutt/1,73 m² eller mer).

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var D-IVA-eksponeringen lik hos pasienter med lett (N = 132, eGFR 60 til under 90 ml/minutt/1,73 m²) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (N = 2, eGFR 30 til under 60 ml/minutt/1,73 m²) og personer med normal nyrefunksjon (N = 577, eGFR 90 ml/minutt/1,73 m² eller mer) (se pkt. 4.2).

Etnisitet

Etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på VNZ-eksponeringen basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse hos hvite (N = 664) og ikke-hvite (N = 44) personer. Ikke-hvit etnisitet besto av 9 mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse, 7 asiater, 7 med blandet etnisk opprinnelse, 2 amerikanske urfolk (indianer/inuitt), 2 med annen etnisk opprinnelse og 17 uten registrert etnisitet.

Svært begrensede populasjonsfarmakokinetiske data indikerer sammenlignbar eksponering av TEZ hos hvite (N = 652) og ikke-hvite (N = 8) personer. Ikke-hvit etnisitet besto av 5 mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse og 3 med opprinnelse fra Hawaii eller andre stillehavsøyer.

Etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til D-IVA hos hvite (N = 670) og ikke-hvite (N = 41) personer basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Ikke-hvit etnisitet besto av 18 mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse, 2 asiater, 3 med blandet etnisk opprinnelse, 1 med annen etnisk opprinnelse og 17 uten registrert etnisitet.

Kjønn

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse er det ingen klinisk relevante forskjeller i eksponeringen av VNZ (433 menn sammenlignet med 275 kvinner), TEZ og D-IVA mellom menn og kvinner.

Eldre

Kliniske studier av D-IVA/TEZ/VNZ inkluderte 2 personer med CF i alderen 65 år og eldre. Dette antallet er ikke tilstrekkelig til å fastslå om de responderer forskjellig fra yngre personer med CF (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrike personer med CF i alderen 6 til < 18 år

VNZ-, TEZ- og D-IVA-eksponeringen observert i fase III-studier bestemt ved populasjonsfarmakokinetisk analyse er presentert etter aldersgruppe i tabell 8. VNZ-, TEZ- og D-IVA-eksponeringen hos de i alderen 6 til < 18 år er innenfor området observert hos voksne med CF.

Tabell 8: Gjennomsnittlig (SD) vanzakaftor-, tezakaftor- og deutivakaftoreksponering etter aldersgruppe						
Alders-gruppe	Vekt	Dose	VNZ AUC_{0-24t} (mikrog·time/ ml)	TEZ AUC_{0-24t} (mikrog·time/ ml)	M1-TEZ AUC_{0-24t, ss} (mikrog·time/ ml)	D-IVA AUC_{0-24t} (mikrog·time/ ml)
6 til < 12 år	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg én gang daglig/ TEZ 60 mg én gang daglig/ D-IVA 150 mg én gang daglig	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg én gang daglig/ TEZ 100 mg én gang daglig/ D-IVA 250 mg én gang daglig	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 daglig/ TEZ 100 mg én gang daglig/ D-IVA 250 mg én gang daglig	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 år	- (N = 414)	VNZ 20 mg én gang daglig/ TEZ 100 mg én gang daglig/ D-IVA 250 mg én gang daglig	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: standardavvik, AUC _{0-24t} : areal under konsentrasjon-mot-tid-kurven ved steady state						

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Vanzakaftor

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og graviditet

VNZ var ikke teratogent hos rotter ved 10 mg/kg/døgn og hos kaniner ved 40 mg/kg/døgn (henholdsvis ca. 30 og 22 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD) basert på AUC for VNZ).

VNZ hadde ingen effekt på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter ved orale doser opptil 12,5 mg/kg/døgn hos hanndyr og 10 mg/kg/døgn hos hunndyr (ca. 19 ganger for hanndyr og 30 ganger for hunndyr MRHD basert på AUC for vanzakaftor). Placenta-passasje av VNZ ble observert hos drektige rotter.

Tezakaftor

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Placentapassasje av TEZ ble observert hos drektige rotter.

Toksisitetsstudier hos juvenile rotter eksponert fra postnatal dag 7 til 35 (PND 7–35) viste mortalitet og moribund tilstand, selv ved lave doser. Funnene var doserelaterte og generelt mer alvorlige når dosering med tezakaftor startet tidlig i postnatal periode. Eksponering hos rotter ved PND 21–49 viste ikke toksisitet ved den høyeste dosen som var ca. to ganger tiltenkt human eksponering. Tezakaftor og dets metabolitt, M1-TEZ, er P-glykoproteinsubstrater. Lavere nivåer av P-glykoproteinaktivitet i hjernen hos yngre rotter medførte høyere nivåer av tezakaftor og M1-TEZ i hjernen. Disse funnene er sannsynligvis ikke relevante for den indiserte pediatriske populasjonen i alderen 6 år og eldre, hvor eksposjonsnivået av P-glykoprotein tilsvarer nivået observert hos voksne.

Fertilitet og graviditet

TEZ hadde ingen effekt på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter ved orale doser opptil 200 mg/kg/døgn hos hanndyr og 100 mg/kg/døgn hos hunndyr (ca. 3 ganger for hanndyr og 3 ganger for hunndyr MRHD basert på AUC for tezakaftor).

Deutivakaftor

D-IVA er en deuterert isotopolog av IVA, med en bro mellom toksisitetsprofilene deres fastslått gjennom en 13 ukers toksisitetsstudie hos rotter. Ingen ytterligere toksisitetsstudier ble gjennomført for D-IVA, da toksisitetsdata fra IVA-studier anses å være tilstrekkelig for å vise toksisitetsprofilen til D-IVA.

Som for IVA, indikerer prekliniske data ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og graviditet (IVA)

NOAEL for fertilitetsfunn var 100 mg/kg/døgn (8 ganger MRHD basert på summen av AUC for IVA og dets metabolitter) hos hannrotter og 100 mg/kg/døgn (5 ganger MRHD basert på summen av AUC for IVA og dets metabolitter) hos hunnrotter.

I den pre- og postnatale studien ga IVA redusert overlevelses- og laktasjonsindeks samt redusert kroppsvekt hos avkom. NOAEL for levedyktighet og vekst hos avkom gir et eksponeringsnivå på ca. 5 ganger den systemiske eksponeringen av IVA og dets metabolitter hos voksne mennesker ved MRHD. Placentapassasje av IVA ble observert hos drektige rotter og kaniner.

Juvenile dyr

Funn av katarakter ble observert hos juvenile rotter dosert fra postnatal dag 7 til 35 med IVA-dosenivåer på 10 mg/kg/døgn og høyere (0,3 ganger MRHD basert på systemisk eksponering av IVA og dets metabolitter). Dette funnet er ikke observert i fostre fra rotter behandlet med IVA på drektighetsdag 7 til 17, hos rotteunger eksponert for IVA til en viss grad via melkeinntak frem til postnatal dag 20, hos 7 uker gamle rotter eller hos 3,5 til 5 måneder gamle hunder behandlet med IVA. Mulig relevans av disse funnene for mennesker er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor

Toksisitetstester ved gjentatt dosering av kombinasjonen hos rotter, som omfattet samtidig administrering av VNZ, TEZ og D-IVA for å vurdere potensialet for additiv og/eller synergistisk toksisitet, ga ingen uventet toksisitet eller interaksjoner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium (E 468)
Hypromellose (E 464)
Hypromelloseacetatsuksinat
Magnesiumstearat (E 470b)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460(i))
Natriumlaurylsulfat (E 487)

Tablettfilmdrasjering

Karmin (E 120)
Briljantblå aluminiumslakk (E 133)
Hydroksypropylcellulose (E 463)
Hypromellose (E 464)
Jernoksid, rødt (E 172)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Termoformet blister bestående av PCTFE (polyklortrifluoretylen)-film laminert til PVC (polyvinylklorid)-film og forseglet med blisterfolie (aluminium) som lokk.

Pakningsstørrelser

Deutivakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg/vanzakaftor 10 mg filmdrasjerte tabletter

Alyftrek pakningsstørrelse på 56 tabletter (4 blisterbrett à 14 tabletter)

Deutivakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg/vanzakaftor 4 mg filmdrasjerte tabletter

Alyftrek pakningsstørrelse på 84 tabletter (4 blisterbrett à 21 tabletter)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1943/001
EU/1/25/1943/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/en>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Nord-Irland
BT63 5UA
Storbritannia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
-
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring (VX24-121-107): For å ytterligere karakterisere effekt og sikkerhet av deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor ved behandling av cystisk fibrose hos personer i alderen 6 år og eldre som har minst én mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (<i>CFTR</i>)-genet som ikke er av klasse I, inkludert personer som har to ikke- <i>F508del</i> -mutasjoner (f.eks. <i>N1303K</i> , ikke-ankjent spleisemutasjon og mutasjoner støttet av FRT-data), skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene av en ikke-intervensjonsstudie basert på data fra et pasientregister i henhold til avtalt protokoll.	<u>Endelig studierapport</u> <u>desember</u> 2030

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg deutivacaftor, 50 mg tezacaftor og vanzakaftorkalsiumdihydrat tilsvarende 10 mg vanzacaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Svelg tablettene hele.

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Ta to tabletter én gang daglig

Åpne

Stikk inn fliken nedenfor for å lukke

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1943/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Vertex

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg deutivacaftor, 20 mg tezacaftor og vanzacaftorkalsiumdihydrat tilsvarende 4 mg vanzacaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

84 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Svelg tablettene hele.

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Ta tre tabletter én gang daglig

Åpne

Stikk inn fliken nedenfor for å lukke

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1943/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERFOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmdrasjerte tabletter
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor
(deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Alyftrek er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Alyftrek
3. Hvordan du bruker Alyftrek
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Alyftrek
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Alyftrek er og hva det brukes mot

Alyftrek er en tablett som inneholder tre virkestoffer: deutivakaftor, tezakaftor og vanzakaftor.

Alyftrek er til personer i alderen 6 år og eldre som har cystisk fibrose med minst én mutasjon i *CFTR* (cystisk fibrose transmembran konduktansregulator)-genet som er responsiv overfor Alyftrek. Cystisk fibrose (CF) er en arvelig tilstand hvor lungene og fordøyelsessystemet kan tettes til med tykt, klebrig slim. Alyftrek er tiltenkt som langtidsbehandling.

Alyftrek virker på et protein kalt CFTR. Proteinet er skadet hos noen personer med CF, dersom de har en mutasjon i *CFTR*-genet. Vanzakaftor og tezakaftor øker mengden av CFTR-protein på celleoverflaten, mens deutivakaftor får proteinet til å fungere bedre.

Alyftrek gjør at du blir lettere i pusten ved å bedre lungefunksjonen. Du kan også merke at du ikke blir dårlig så ofte, eller at det blir lettere å gå opp i vekt.

2. Hva du må vite før du bruker Alyftrek

Bruk ikke Alyftrek

- **dersom du er allergisk** overfor deutivakaftor, tezakaftor, vanzakaftor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, og ta ikke tablettene, hvis dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

- **Leverskade og forverring av leverfunksjonen hos personer med og uten leversykdom er sett** hos noen pasienter som bruker ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, et legemiddel som har samme eller liknende innholdsstoffer som Alyftrek. Forverring av leverfunksjonen kan være alvorlig og kreve transplantasjon.
- **Snakk med legen dersom du har leverproblemer**, eller har hatt det tidligere.

Legen kommer til å ta **blodprøver for å sjekke leveren din** før og under behandling med Alyftrek, særlig dersom blodprøvene dine har vist høye leverenzymmer tidligere. Økte leverenzymmer i blodet er vanlig hos pasienter med CF, og hos de som bruker Alyftrek.

Informér lege omgående dersom du får tegn på leverproblemer. Disse er listet opp i avsnitt 4.

- Depresjon og angst har blitt rapportert hos pasienter som brukte Alyftrek. Endringer i atferd og søvnforstyrrelser har blitt rapportert hos enkelte pasienter som tok ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, et legemiddel som har samme eller lignende innholdsstoffer som Alyftrek. **Snakk med legen omgående dersom du (eller noen som tar dette legemidlet) får noen av følgende symptomer som kan være tegn på depresjon eller andre psykiske lidelser:** tristhet eller humørforandringer, angst, følelsesmessig ubehag eller tanker om å skade deg selv eller begå selvmord, søvnproblemer og/eller unormal atferd (se avsnitt 4).
- **Snakk med legen dersom du har nyreproblemer**, eller du har hatt det tidligere.
- **Dersom du har to klasse I-mutasjoner** (mutasjoner som man vet ikke lager CFTR-protein), skal du ikke bruke Alyftrek, da det ikke er forventet at du vil respondere på legemidlet.
- **Snakk med legen** før behandlingsstart med Alyftrek dersom du har fått **et organtransplantat**.
- **Snakk med legen dersom du tidligere har tatt et annet legemiddel med tezakaftor eller ivakaftor og sluttet med det midlertidig eller permanent på grunn av bivirkninger.** Det er mulig at legen vil undersøke deg oftere.
- **Snakk med legen dersom du bruker hormonell prevensjon** (prevensjonsmiddel) – for eksempel kvinner som bruker p-piller. Dette kan gjøre deg mer utsatt for å få et utslett mens du tar Alyftrek. Snakk med legen dersom du får utslett mens du bruker Alyftrek.
- **Legen kan foreta øyeundersøkelser** før og under behandling med Alyftrek. Uklarhet i øyets linse (grå stær) som ikke påvirker synet, har forekommet hos enkelte barn og ungdom som har fått ivakaftor, som likner på deutivakaftor, et av virkestoffene i Alyftrek.

Barn under 6 år

Ikke gi dette legemidlet til barn under 6 år, siden det ikke er kjent om Alyftrek er sikkert og effektivt hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Alyftrek

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke hvordan Alyftrek virker, eller øke sannsynligheten for bivirkninger. Snakk særlig med legen dersom du bruker noen av legemidlene på listen nedenfor. Legen kan muligens endre dosen av et av disse legemidlene dersom du tar noen av disse.

- **Legemidler mot sopp** (brukes til behandling av soppinfeksjoner). Dette omfatter flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol og vorikonazol.
- **Antibiotika** (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner). Dette omfatter klaritromycin, erytromycin, rifampicin, rifabutin og telitromycin.
- **Legemidler mot krampeanfall** (brukes til behandling av epileptiske anfall eller krampeanfall). Dette omfatter karbamazepin, fenobarbital og fenytoin.

- **Naturlegemidler.** Dette omfatter johannesurt (*Hypericum perforatum*).
- **Immundepende legemidler** (brukes etter en organtransplantasjon). Dette omfatter ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus.
- **Hjerteglykosider** (brukes til behandling av enkelte hjertelidelser). Dette omfatter digoksin.
- **Antikoagulantia** (brukes til å forebygge blodpropp). Dette omfatter warfarin.
- **Legemidler mot diabetes.** Dette omfatter glimepirid og glipizid.
- **Blodtrykkssenkende legemidler.** Dette omfatter verapamil.

Inntak av Alyftrek sammen med mat og drikke

Unngå mat og drikke som inneholder grapefrukt under behandlingen da dette kan øke bivirkningene av Alyftrek ved å øke mengden av Alyftrek i kroppen.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Graviditet:** Legen hjelper deg å avgjøre hva som er best for deg og barnet.
- **Amming:** Tezakaftor har blitt påvist hos spedbarn som ammes. Det finnes ikke nok informasjon til å fastslå om vanzakaftor eller deutivakaftor skilles ut i morsmelk, men ivakaftor har blitt påvist hos spedbarn som ammes. Legen vil vurdere fordelene av amming for barnet ditt og fordelene av behandling for deg, for å hjelpe deg å bestemme om du skal slutte å amme eller avslutte behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Alyftrek kan gjøre deg svimmel. Dersom du er svimmel, skal du ikke kjøre bil, sykle eller bruke maskiner, med mindre du ikke påvirkes av dette.

Alyftrek inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Alyftrek

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Alyftrek tabletter finnes i to ulike styrker. Legen bestemmer den riktige dosen for deg.

Anbefalt dose for personer i alderen 6 år og eldre:

Vekt	Dose per dag	Tablettstyrke
Mindre enn 40 kg	Tre runde tabletter, én gang daglig	deutivakaftor 50 mg/ tezakaftor 20 mg/ vanzakaftor 4 mg
40 kg eller mer	To kapselformede tabletter, én gang daglig	deutivakaftor 125 mg/ tezakaftor 50 mg/ vanzakaftor 10 mg

Ta Alyftrek tabletter sammen med fettholdig mat. Måltider eller mellommåltider som inneholder fett, er de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg. Annen fettholdig mat er:

- ost, helmelk, meieriprodukter basert på helmelk, yoghurt, sjokolade
- kjøtt, fet fisk
- avokado, hummus, soyabaserte produkter (tofu)
- nøtter, fettholdige energibarer eller -drikker

Unngå mat og drikke som inneholder grapefrukt mens du bruker Alyftrek. Se *Inntak av Alyftrek sammen med mat og drikke* i avsnitt 2 for mer informasjon.

Svelg tablettene hele. Ikke tygg, knus eller del tablettene før svelging.

Ta tablettene til omtrent samme tid hver dag. Tablettene skal inntas via munnen.

Du må fortsette å bruke alle de andre legemidlene dine, med mindre legen ber deg slutte.

Dersom du har moderate leverproblemer er dette legemidlet ikke anbefalt, men legen bestemmer om det er gunstig for deg å ta dette legemidlet.

Dersom du har alvorlige leverproblemer skal du ikke ta dette legemidlet. Se også *Advarsler og forsiktighetsregler* i avsnitt 2.

Dersom du tar for mye av Alyftrek

Snakk med lege eller apotek. Ta med deg legemidlet ditt og dette pakningsvedlegget hvis mulig. Du kan få bivirkninger, inkludert de som er nevnt i avsnitt 4 nedenfor.

Dersom du har glemt å ta Alyftrek

Dersom du har glemt en dose, finn ut hvor lenge det er siden du skulle ha tatt den.

- Dersom det har gått **mindre enn 6 timer** siden du glemte en dose, ta de glemte tablettene så snart som mulig. Gå deretter tilbake til vanlig doseringsplan.
- Dersom det har gått **mer enn 6 timer** siden du glemte en dose, skal du ikke ta den glemte dosen, men fortsette med opprinnelig doseringsplan neste dag.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for glemte tabletter.

Dersom du avbryter behandling med Alyftrek

Legen forteller deg hvor lenge du skal fortsette å ta Alyftrek. Det er viktig å ta dette legemidlet regelmessig. Ikke gjør noen endringer med mindre legen ber deg gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Mulige tegn på leverproblemer

Økte leverenzymmer i blodet er vanlig hos personer med CF, og hos de som bruker Alyftrek. Dette kan være tegn på leverproblemer:

- smerter eller ubehag i den øvre høyre delen av magen
- gulning av huden eller det hvite i øynene
- tap av appetitt
- kvalme eller oppkast
- mørk urin

Depresjon. Tegn på dette omfatter tristhet eller humørforandringer, angst, følelsesmessig ubehag.

Informér lege omgående dersom du får noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- økte leverenzymmer (tegn på stress i lever)
- hodepine

- diaré
- mage-/buksmerter
- tett nese
- øvre luftveisinfeksjon (infeksjon i nese og hals)
- influensa
- rødhet eller sårhet i svelget
- svimmelhet
- bakterier i spyttet

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- depresjon
- utslett
- økt kreatinkinase (tegn på muskelnedbrytning) sett i blodprøver
- angst
- rennende nese
- øreverk
- ubehag i øret
- rødhet i svelget
- ringing eller susing i ørene (tinnitus)
- økt blodstrøm til trommehinnen, som kan forårsake rødhet og betennelse
- problemer med nervene i det indre øret, som kan påvirke hørselen og balansen
- bihuleplager (tette bihuler)
- kvalme
- kul i brystet (brystknuter)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- brystbetennelse
- øretetthet
- brystforstørrelse hos menn (gynekomasti)
- problemer med brystvortene
- brystvortesmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Alyftrek

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Alyftrek

- Virkestoffer er deutivakaftor, tezakaftor og vanzakaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg deutivakaftor, 20 mg tezakaftor og vanzakaftorkalsiumdihydrat tilsvarende 4 mg vanzakaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg deutivakaftor, 50 mg tezakaftor og vanzakaftorkalsiumdihydrat tilsvarende 10 mg vanzakaftor.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: krysskarmellosenatrium (E 468), hypromellose (E 464), hypromelloseacetatsuksinat, magnesiumstearat (E 470b), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460(i)) og natriumlaurylsulfat (E 487).
- Tablettfilm-drasjering: Karmin (E 120), briljantblå aluminumlakk (E 133), hydroksypropylcellulose (E 463), hypromellose (E 464), rødt jernoksid (E 172), talkum (E 553b) og titandioksid (E 171).

Se nederst i avsnitt 2 for viktige opplysninger om innholdet i Alyftrek.

Hvordan Alyftrek ser ut og innholdet i pakningen

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmdrasjerte tabletter er lilla, runde tabletter preget med “V4” på den ene siden og blanke på den andre siden.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter er lilla, kapselformede tabletter preget med “V10” på den ene siden og blanke på den andre siden.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Nord-Irland
BT63 5UA
Storbritannia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/en>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.