

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg deutivakaftor (deutivacaftor), 20 mg tezakaftor (tezacaftor) och vanzakaftorkalciumdihydrat motsvarande 4 mg vanzakaftor (vanzacaftor).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg deutivakaftor (deutivacaftor), 50 mg tezakaftor (tezacaftor) och vanzakaftorkalciumdihydrat motsvarande 10 mg vanzakaftor (vanzacaftor).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmdragerade tabletter

Lila, rund tablett, präglad med "V4" på ena sidan och omärkt på den andra (7,35 mm i diameter).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmdragerade tabletter

Lila, kapselformad tablett, präglad med "V10" på ena sidan och omärkt på den andra (15 mm × 7 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alyftrek tabletter är avsedda för behandling av cystisk fibros (CF) hos personer i åldern 6 år och äldre som har minst en icke-klass I-mutation i *CFTR*-genen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Alyftrek ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla CF. Om personen med CF har en okänd genotyp ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas för att bekräfta förekomst av minst en *CFTR*-mutation som är responsiv baserat på kliniska och/eller *in vitro*-data (med användning av en genotypningsanalys) (se avsnitt 5.1). Alyftrek ska endast användas hos personer som fått diagnosen CF. CF-diagnos ska ställas baserat på diagnostiska riktlinjer och klinisk bedömning.

Det finns ett begränsat antal personer med CF som kan svara på behandling trots att de inte har mutationer som anges i tabell 4. I dessa fall kan behandling övervägas om läkaren bedömer att den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna och under noggrann medicinsk övervakning. Detta gäller dock inte personer med CF med två klass I (noll)-mutationer (mutationer som är kända för att inte producera CFTR-protein) eftersom de inte förväntas svara på modulatorterapi (se avsnitt 4.1, 4.4 och 5.1).

Dosering

Kontroll av transaminaser (ALAT och ASAT) och totalt bilirubin rekommenderas hos alla patienter före insättning av behandling, var 3:e månad under det första året av behandlingen och därefter en gång per år. För patienter med en anamnes på leversjukdom eller transaminasförhöjningar ska mer frekvent övervakning övervägas (se avsnitt 4.4).

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

Tabell 1: Doseringsrekommendationer för personer med CF i åldern 6 år och äldre		
Ålder	Vikt	Daglig dos (en gång dagligen)
≥ 6 år	< 40 kg	Tre tabletter deutivakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg/vanzakaftor 4 mg
	≥ 40 kg	Två tabletter deutivakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg/vanzakaftor 10 mg

Varje dos ska tas i sin helhet med mat som innehåller fett, en gång dagligen vid ungefär samma tidpunkt varje dag (se Administreringsätt).

Glömd dos

Om 6 timmar eller mindre har förflutit sedan den glömda dosen, ska den glömda dosen tas så snart som möjligt och det ursprungliga schemat ska fortsätta att följas nästa dag.

Om mer än 6 timmar har förflutit sedan den glömda dosen, ska den glömda dosen hoppas över och den planerade doseringen ska fortsätta att följas nästa dag.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

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

Tabell 2: Doseringsschema vid samtidig användning av måttliga eller starka CYP3A-hämmare			
Ålder	Vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
≥ 6 år	< 40 kg	Två tabletter deutivakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg/vanzakaftor 4 mg varannan dag	Två tabletter deutivakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg/vanzakaftor 4 mg en gång i veckan
	≥ 40 kg	En tablett deutivakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg/vanzakaftor 10 mg dag varannan dag	En tablett deutivakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg/vanzakaftor 10 mg en gång i veckan

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

Lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A)

Ingen dosjustering rekommenderas. Leverfunktionsprover ska följas noga (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B)

Användning rekommenderas ej. Behandling med D-IVA/TEZ/VNZ ska endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna. Om det används rekommenderas ingen dosjustering. Leverfunktionsprover ska följas noga (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C)

Ska ej användas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för D-IVA/TEZ/VNZ hos barn yngre än 6 år har ännu inte fastställts. Inga data från kliniska prövningar finns tillgängliga. D-IVA/TEZ/VNZ ska inte användas hos barn under 1 år på grund av säkerhetsrelaterade fynd i studier på juvenila råttor med tezakaftor (se avsnitt 5.3).

Administreringssätt

För oral användning. Personer med CF ska instrueras att svälja tabletterna hela. Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs, eftersom det för närvarande saknas tillgängliga data som stöder andra administreringssätt.

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

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Förhöjda transaminaser och leverskada

Fall av leversvikt som ledde till transplantation har rapporterats inom de första 6 månaderna av behandlingen hos patienter med och utan befintlig avancerad leversjukdom som tar ett läkemedel innehållande elexakaftor, tezakaftor och ivakaftor, det vill säga ett läkemedel som innehåller ett

identiskt aktivt innehållsämne (tezakaftor) och ett liknande aktivt innehållsämne (ivakaftor) som finns i Alyftrek. Förhöjda transaminaser är vanliga hos personer med CF och har observerats hos vissa personer med CF som behandlats med D-IVA/TEZ/VNZ (se avsnitt 4.8). Hos patienter som tar D-IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA har förhöjda nivåer av transaminaser ibland förknippats med samtidiga förhöjningar av totalt bilirubin. Bedömningar av transaminaser (ALAT och ASAT) och totalt bilirubin rekommenderas hos alla personer med CF före insättning av behandling, var 3:e månad under det första året av behandlingen och därefter en gång per år. För personer med CF med en anamnes på leversjukdom eller transaminasförhöjningar ska mer frekvent övervakning övervägas.

Behandlingen ska avbrytas och serumtransaminaser och totalt bilirubin ska omgående mätas om en patient utvecklar kliniska tecken eller symtom som tyder på leverskada (t.ex. gulsot och/eller mörkfärgad urin, oförklarligt illamående eller kräkningar, buksmärta i övre högra kvadranten eller anorexi). Doseringen ska avbrytas vid ALAT eller ASAT $> 5 \times$ övre normalgränsen (ULN) eller ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN med bilirubin $> 2 \times$ ULN. Laboratorieprover ska följas noga tills de avvikande nivåerna har normaliserats. När nivåerna har sjunkit till normal nivå ska nyttan och riskerna med att återuppta behandlingen övervägas (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2). Patienter som återupptar behandlingen efter ett avbrott ska övervakas noga.

Hos personer med CF med befintlig avancerad leversjukdom (t.ex. cirros och portahypertension) ska D-IVA/TEZ/VNZ användas med försiktighet och endast om nyttan förväntas uppväga riskerna. Om D-IVA/TEZ/VNZ används av dessa patienter ska de övervakas noggrant efter insatt behandling (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Patienter som avbrutit eller gjort uppehåll i behandling med ett läkemedel innehållande tezakaftor eller ivakaftor på grund av biverkningar

Det finns inga tillgängliga säkerhetsdata för D-IVA/TEZ/VNZ hos patienter som tidigare har avbrutit eller gjort uppehåll i behandling med ett läkemedel som innehåller tezakaftor eller ivakaftor på grund av biverkningar. Nyttan och riskerna ska övervägas innan D-IVA/TEZ/VNZ används till dessa patienter. Om D-IVA/TEZ/VNZ används till dessa patienter ska de följas upp noga enligt kliniskt behov.

Nedsatt leverfunktion

Behandling av patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte. Till personer med CF med måttligt nedsatt leverfunktion ska behandling med D-IVA/TEZ/VNZ endast övervägas om det finns ett klart medicinskt behov och nyttan med behandlingen förväntas uppväga riskerna. Ingen dosjustering behövs.

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

Depression och andra psykiatriska störningar

Depression och ångest har rapporterats hos patienter som behandlats med D-IVA/TEZ/VNZ.

I vissa fall rapporterades förbättring av symtomen efter att behandlingen satts ut. Patienter (och vårdgivare) ska informeras om behovet av övervakning för nedstämdhet, självmordstankar, insomni, ångest eller ovanliga förändringar av beteendet och instrueras att informera sin läkare om sådana symtom förekommer (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning av D-IVA/TEZ/VNZ hos personer med CF med svårt nedsatt njurfunktion/njursjukdom i slutstadiet, varför försiktighet rekommenderas i denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Mutationer som sannolikt inte svarar på modulatorterapi

Patienter med en genotyp bestående av två *CFTR*-mutationer som är kända för att inte producera *CFTR*-protein (t.ex. två klass I-mutationer) förväntas inte svara på behandlingen.

Kliniska studier som jämför D-IVA/TEZ/VNZ med TEZ/IVA eller IVA

Ingen klinisk studie har utförts för att direkt jämföra D-IVA/TEZ/VNZ med TEZ/IVA eller IVA hos patienter som inte har *F508del*-varianter.

Patienter efter organtransplantation

D-IVA/TEZ/VNZ har inte studerats hos personer med CF som har genomgått organtransplantation. Användning till transplanterade patienter rekommenderas därför inte. Om det används, se avsnitt 4.5 för interaktioner med ofta använda immunsuppressiva läkemedel.

Hudutslag

Hudutslag förekom oftare hos kvinnor än hos män, särskilt hos kvinnor som använde hormonella preventivmedel. Hormonella preventivmedel som bidragande orsak till hudutslagen kan inte uteslutas. Om personer med CF som använder hormonella preventivmedel får hudutslag ska man överväga att avbryta behandlingen med D-IVA/TEZ/VNZ och hormonella preventivmedel. När hudutslaget har försvunnit ska man överväga om det är lämpligt att återuppta D-IVA/TEZ/VNZ utan hormonella preventivmedel. Om hudutslaget inte kommer tillbaka kan återupptagen användning av hormonella preventivmedel övervägas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Äldre

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

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A-inducerare

Exponeringen för vanzakaftor (VNZ), tezakaftor (TEZ) och deutivakaftor (D-IVA) förväntas minska vid samtidig användning av måttliga eller starka CYP3A-inducerare, vilket eventuellt leder till minskad effekt av D-IVA/TEZ/VNZ. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av måttliga eller starka CYP3A-inducerare (se avsnitt 4.5).

CYP3A-hämmare

Exponeringen för VNZ, TEZ och D-IVA är högre vid samtidig administrering av måttliga eller starka CYP3A-hämmare. Därför ska dosen minskas vid samtidig användning med måttliga eller starka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Katarakter

Fall av icke medfödda linsgrumlingar utan påverkan på synen har rapporterats hos personer med CF yngre än 18 år och som behandlats med regimer som innehåller ivakaftor (IVA). Även om det i vissa fall fanns andra riskfaktorer (såsom användning av kortikosteroider och exponering för strålning), kan en möjlig risk i samband med behandling med IVA inte uteslutas. Eftersom D-IVA är en deutererad isotopolog av IVA, rekommenderas oftalmologiska undersökningar vid baslinjen och som

uppföljningskontroll hos personer med CF som är yngre än 18 år och som påbörjar behandling med D-IVA/TEZ/VNZ (se avsnitt 5.3).

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för D-IVA/TEZ/VNZ

CYP3A-inducerare

VNZ, TEZ och D-IVA är CYP3A-substrat. VNZ och D-IVA är känsliga CYP3A-substrat. Samtidig användning av CYP3A-inducerare kan resultera i minskade exponeringar och därmed minskad effekt av D-IVA/TEZ/VNZ. Samtidig administrering av måttliga eller starka CYP3A-inducerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Exempel på måttliga eller starka CYP3-inducerare är:

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

CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av itraconazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade AUC för VNZ 10,5 gånger, AUC för TEZ 4,0–4,5 gånger och AUC för D-IVA 11,1 gånger. Dosen av D-IVA/TEZ/VNZ ska minskas vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Exempel på starka CYP3A-hämmare är:

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

Simuleringar har visat att samtidig administrering av måttliga CYP3A-hämmare kan öka AUC för VNZ, TEZ och D-IVA cirka 2,4 till 3,9 gånger, 2,1 gånger respektive 2,9 till 4,8 gånger. Dosen av D-IVA/TEZ/VNZ ska minskas vid samtidig användning av måttliga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Exempel på måttliga CYP3A-hämmare är:

- flukonazol
- erytromycin
- verapamil.

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

Ciprofloxacin

D-IVA/TEZ/VNZ har inte utvärderats för samtidig användning av ciprofloxacin. Ciprofloxacin hade dock inte någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för TEZ eller IVA och förväntas inte ha någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för VNZ eller D-IVA. Därför är ingen dosjustering nödvändig vid samtidig administrering av D-IVA/TEZ/VNZ och ciprofloxacin.

Läkemedel som påverkas av VNZ, TEZ och D-IVA

CYP2C9-substrat

D-IVA kan hämma CYP2C9. Därför rekommenderas att internationell normaliserad kvot (International Normalised Ratio, INR) följs under samtidig administrering av D-IVA/TEZ/VNZ och warfarin. D-IVA/TEZ/VNZ kan även öka exponeringen för glimepirid och glipizid. Dessa läkemedel ska användas med försiktighet.

Risk för interaktion med transportörer

D-IVA/TEZ/VNZ har inte utvärderats för samtidig användning av substrat för P-glykoprotein (P-gp). Samtidig användning av tezakaftor/ivakaftor (TEZ/IVA) och digoxin, ett känsligt P-gp-substrat, ökade dock AUC för digoxin 1,3-faldigt. Administrering av D-IVA/TEZ/VNZ kan öka systemisk exponering av läkemedel som är känsliga P-gp-substrat, vilket i sin tur kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar. Vid samtidig användning av digoxin eller andra P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index, såsom ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus, ska detta ske med försiktighet och lämplig övervakning.

Baserat på *in vitro*-data har VNZ, TEZ och D-IVA låg potential att hämma OATP1B1 vid kliniskt relevanta koncentrationer. D-IVA har en liknande OATP1B1-hämningspotential som IVA *in vitro*. Samtidig administrering av TEZ/IVA och pitavastatin, ett OATP1B1-substrat, hade ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för pitavastatin.

Substrat för bröstcancerresistensprotein (BCRP)

VNZ och D-IVA hämmar BCRP *in vitro*. Samtidig användning av D-IVA/TEZ/VNZ och BCRP-substrat kan öka exponeringen för dessa substrat. Detta har dock inte studerats kliniskt. Samtidig användning av BCRP-substrat ska ske med försiktighet och lämplig övervakning.

Hormonella preventivmedel

D-IVA/TEZ/VNZ har inte utvärderats för samtidig användning med orala preventivmedel. TEZ i kombination med IVA och enbart IVA har studerats tillsammans med etinylöstradiol/noretindron, men någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för det orala preventivmedlet kunde inte ses. VNZ, TEZ och D-IVA har låg potential att inducera eller hämma CYP3A *in vitro*. D-IVA/TEZ/VNZ förväntas inte påverka effekten av orala preventivmedel.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av D-IVA/TEZ/VNZ hos gravida kvinnor. Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Alyftrek under graviditet.

Amning

Begränsade data visar att TEZ utsöndras i bröstmjölks och har kvantifierats i plasma hos ammade nyfödda/spädbarn till behandlade kvinnor. VNZ utsöndras i mjölken hos lakterande honrättor. Effekten av D-IVA har inte utvärderats, men begränsade data visar att IVA utsöndras i bröstmjölks och har kvantifierats i plasma hos ammade nyfödda/spädbarn till behandlade kvinnor.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Alyftrek efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av VNZ, TEZ och D-IVA på fertiliteten hos människa. Effekten av D-IVA på fertiliteten har inte utvärderats hos råttor. IVA påverkade dock fertiliteten hos hon- och hanråttor. VNZ och TEZ hade inga effekter på index för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

D-IVA/TEZ/VNZ har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats hos personer med CF som får TEZ/IVA i kombination med IVA samt IVA som monoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter som får yrsel ska därför informeras om att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen avklingat.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos personer med CF i åldern 12 år och äldre som behandlades med Alyftrek är huvudvärk (15,8 %) och lös avföring (12,1 %). Frekvensen av avbrytande av behandlingen i kliniska prövningar på grund av biverkningar är 3,8 %. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var förhöjt alaninaminotransferas (1,5 %) och förhöjt aspartataminotransferas (1,3 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna som inträffade med Alyftrek är förhöjt ALAT (0,4 %) och förhöjt ASAT (0,4 %).

Tabell över biverkningar

I tabell 3 redovisas de biverkningar som observerats med D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA i kombination med IVA samt IVA som monoterapi. Biverkningar rangordnas enligt MedDRA-frekvensklassificeringen: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Biverkningar enligt föredragen term, incidens och frekvens		
Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	mycket vanliga
	Nasofaryngit	mycket vanliga
	Influensa*	mycket vanliga
	Rinit	vanliga
Psykiatriska tillstånd	Depression*	vanliga
	Ångest*	vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*	mycket vanliga
	Yrsel	mycket vanliga
Öron och balansorgan	Öronsmärta	vanliga
	Öronbesvär	vanliga
	Tinnitus	vanliga
	Trumhinnehyperemi	vanliga

Tabell 3: Biverkningar enligt föredragen term, incidens och frekvens		
Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vestibulär sjukdom	vanliga
	Tilltäppt örontrumpet	mindre vanliga
	Orofaryngeal smärta	mycket vanliga
	Nästäppa	mycket vanliga
	Sinustilltäppning	vanliga
Magtarmkanalen	Faryngealt erytem	vanliga
	Buksmärta	mycket vanliga
	Lös avföring*	mycket vanliga
Lever och gallvägar	Illamående	vanliga
	Förhöjda transaminaser	mycket vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas*	vanliga
Hud och subkutan vävnad	Förhöjt aspartataminotransferas*	vanliga
	Hudutslag*	vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Expansivitet i bröst	vanliga
	Bröstkörtelinflammation	mindre vanliga
	Gynekomasti	mindre vanliga
	Bröstvårtesjukdom	mindre vanliga
	Bröstvårtesmärta	mindre vanliga
Undersökningar och provtagningar	Bakterier i sputum	mycket vanliga
	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*	vanliga

* Biverkningar som observerades i kliniska studier med deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda transaminaser

I studierna 121-102 och 121-103 var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) $> 8 \times$, $> 5 \times$, eller $> 3 \times$ ULN 1,3 %, 2,5 % och 6,0 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Incidensen för biverkningar i form av förhöjda transaminaser var 9,0 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Av de deltagare som behandlades med D-IVA/TEZ/VNZ avbröt 1,5 % behandlingen på grund av förhöjda transaminaser.

I studie 121-105, kohort B1, var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) $> 8 \times$, $> 5 \times$ och $> 3 \times$ ULN 0 %, 1,3 % respektive 3,8 % hos personer med CF från 6 år upp till 12 år.

Hudutslag

I studierna 121-102 och 121-103 var incidensen av händelser med hudutslag (t.ex. hudutslag, kliande hudutslag) 11,0 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Hudutslagen var vanligen lindriga till måttliga i svårighetsgrad. Incidensen av hudutslag var 9,4 % hos män och 13,0 % hos kvinnor (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjt kreatinfosfokinas

I studierna 121-102 och 121-103 var incidensen för maximalt kreatinfosfokinas $> 5 \times$ ULN 7,9 % med D-IVA/TEZ/VNZ. Av de deltagare som behandlades med D-IVA/TEZ/VNZ avbröt 0,2 % behandlingen på grund av förhöjt kreatinfosfokinas.

Pediatrisk population

Säkerhetsdata för D-IVA/TEZ/VNZ i studie 121-105, kohort B1 utvärderades hos 78 personer med CF i åldern 6 år upp till 12 år. Säkerhetsdata för D-IVA/TEZ/VNZ i studie 121-102 och studie 121-103

utvärderades hos 67 personer med CF i åldern 12 år upp till 18 år. Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande hos pediatrika och vuxna patienter.

Transaminasförhöjningar

I studie 121-105, kohort B1, var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) $> 8 \times$, $> 5 \times$ och $> 3 \times$ ULN 0,0 %, 1,3 % respektive 3,8 % hos personer med CF från 6 år upp till 12 år. Ingen patient som behandlades med Alyftrek hade en transaminashöjning på $> 3 \times$ ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin på $> 2 \times$ ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

Hudutslag

I studie 121-105 på patienter från 6 år upp till 12 år fick 4 (5,1 %) försökspersoner minst 1 händelse med hudutslag. Hudutslagen var lindriga i svårighetsgrad. Dessa hudutslag medförde inte avbrytande av eller uppehåll i behandlingen.

Lentikulära grumligheter

I studie 121-105 på patienter från 6 år upp till 12 år fick 1 (1,3 %) person med CF en biverkning i form av lentikulär grumlighet.

Andra särskilda patientgrupper

Säkerhetsprofilen för D-IVA/TEZ/VNZ var i allmänhet likartad för alla undergrupper av patienter, inklusive analys enligt ålder, kön, procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under en sekund (ppFEV₁) samt geografiskt område.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen, ATC-kod: R07AX33

Verkningsmekanism

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

Den kombinerade effekten av VNZ, TEZ och D-IVA är en ökad mängd och förstärkt funktion av CFTR på cellytan, vilket leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport *in vitro* och svettklorid (SwCl) hos personer med CF.

CFTR-kloridtransportanalys i FRT-celler (Fischer Rat Thyroid) som uttrycker mutant CFTR

Kloridtransportresponsen hos mutant CFTR-protein på D-IVA/TEZ/VNZ fastställdes i elektrofysiologiska studier i Ussing-kammare med användning av en panel av FRT-celler transfekterade med individuella *CFTR*-mutationer. D-IVA/TEZ/VNZ ökade kloridtransporten i FRT-celler som uttrycker vissa *CFTR*-mutationer.

Tröskelvärde för CFTR-kloridtransportresponsen *in vitro* bestämdes som en nettoökning på minst 10 % av det normala jämfört med baslinjen, eftersom det är prediktivt eller rimligen förväntas vara prediktivt för klinisk respons. För enskilda mutationer är omfattningen av nettoförändringen jämfört med baslinjen på CFTR-medierad kloridtransport *in vitro* inte korrelerad med omfattningen av det kliniska svaret.

Vid CF kommer närvaro av en *CFTR*-mutation som är responsiv för D-IVA/TEZ/VNZ baserat på *in vitro*-data i FRT-celler sannolikt att resultera i klinisk respons.

Tabell 4 visar *CFTR*-mutationer som ingår i indikationen för behandling med Alyftrek. Förekomsten av *CFTR*-mutationer som anges i denna tabell ska inte användas istället för diagnos på cystisk fibros, och inte heller som enda avgörande faktor för förskrivningsändamål.

Tabell 4: <i>CFTR</i>-mutationer som identifierats att svara på D-IVA/TEZ/VNZ baserat på kliniska och/eller <i>in vitro</i>-data				
1140-1151dup	E116K [#]	H939R;H949L [‡]	N396Y	S1159F*
1461insGAT	E116Q	H949L	N418S	S1159P [#]
1507_1515del9	E1221V	H954P	N847S	S1188L
1650C/G	E1228K	I1023R	N900K	S1188P
2055del9	E1401G	I105N	P1013H	S1251N*
2183A→G	E1409K	I1051V	P1013L	S1255P
2789+5G→A [†]	E1433K	I1139V [#]	P1021L	S13F
2851A/G	E193K [#]	I119M	P1021T	S13P
293A→G	E217G	I119V	P1050A	S1362N
3007del6	E257G	I1203V	P111A	S158G
3131del15	E264V	I1230T	P111L	S158N
3132T→G	E279D	I1234L	P1372T	S158R
3141del9	E282D	I1234Vdel6aa	P140S	S158T
3143del9	E292K	I125T	P205S [#]	S182R
314del9	E384K	I1269N [#]	P355L	S18I
3195del6	E403D [#]	I1366N [#]	P41R	S18N
3199del6	E474K	I1366T	P439S	S308P
3272-26A→G [†]	E479D	I1398S	P477S	S341P
3331del6	E527G	I148L	P499A	S364P
3410T→C	E528A	I148N	P499S	S42F
3523A→G	E56K [#]	I148T;H609R [‡]	P574H	S434P
3601A→C	E588K	I175V [#]	P5L [#]	S485C
3761T→G	E588V [#]	I203M	P67L [#]	S492F
3791C/T	E60K [#]	I331N	P731L	S50P
3849+10kbC→T [†]	E725K	I336K*	P750L	S519G
3850G→A	E822K [#]	I336L	P798S	S531P
3978G→C	E826K	I444S	P988R	S549I
4193T→G	E831X [†]	I444T	P99L	S549N*
546insCTA [#]	E92K [#]	I497S	P99R	S549R*
548insTAC	F1016S [#]	I502N	Q1012P	S557F
711+3A→G [†]	F1052V [#]	I502T*	Q1100P	S589I

Tabell 4: CFTR-mutationer som identifierats att svara på D-IVA/TEZ/VNZ baserat på kliniska och/eller in vitro-data

A1006E [#]	F1074L [#]	I506L	Q1209P	S589N [#]
A1018E	F1078S	I506T	Q1238R	S624R
A1025D	F1099L [#]	I506V	Q1291H	S686Y
A1067P	F1107L	I506V;D1168G [‡]	Q1291R [#]	S737F [#]
A1067T [#]	F1286S	I521S	Q1309H	S821G
A1067V	F191V [#]	I530N	Q1313K	S898R
A107G	F200I	I539T	Q1352H	S912L [#]
A1081V	F311del [#]	I556V	Q151K	S912L;G1244V [‡]
A1087P	F311L [#]	I586V	Q179K	S912T
A1136T	F312del	I601F [#]	Q2X	S912W
A120T [#]	F433L	I601T	Q237E [#]	S945L [*]
A1285G	F508C;S1251N [‡]	I616T	Q237H [#]	S955P
A1285V	[#]	I618N	Q237P	S977F [#]
A1319E	F508del [*]	I618T [#]	Q30P	S977F;R1438W [‡]
A1364V	F508del;R1438	I86M	Q359K/T360K [‡]	T1036I
A1374D	W [‡]	I980K [#]	Q359R [#]	T1036N [#]
A141D	F575Y [#]	I982M	Q372H	T1057R
A1466S	F587I	I991M	Q452P	T1086A
A155P	F587L	K1060T [#]	Q493L	T1086I
A209S	F693L(TTG)	K1080Q	Q493R	T1246I
A234D [#]	F834L	K162E	Q552P	T1299I
A234V	F87L	K464E	Q715H	T1299K
A238V	F932S	K464N	Q799K	T1396P
A300D	F994C	K481E	Q890R	T164P
A309D	G1047D	K522E	Q98P	T338I [#]
A349V [#]	G1047R	K522Q	Q98R [#]	T351I
A357T	G1061R	K536E	R1048G	T351S
A455E [*]	G1069R [#]	K564E	R1066C	T351S;R851L [‡]
A455V	G1123R	K598E	R1066G	T388M
A457P	G1127E	K68E	R1066H [*]	T465I
A457T	G1173S	K951E	R1066L	T465N
A462P	G1237V	L100V	R1066M	T501A
A46D	G1244E [*]	L1011S	R1066P	T582I
A46V	G1244R	L102R	R1070P	T582S
A534E	G1247R	L102R;F1016S [‡]	R1070Q [#]	T604I
A554E [#]	G1249E	L1040F	R1070W [#]	T896I
A559T	G1249R [#]	L1065P	R1097H	T908N
A559V	G1265V	L1065R	R1128G	T990I
A561E	G126D [#]	L1077P [*]	R1162Q	V1008D
A566D	G1298V	L1227S	R117C	V1010D
A613T	G1349D [#]	L1260P	R117C;G576A;R668C	V1108L
A62P	G149R	L1324P [#]	[‡]	V1114L
A72D	G149R;G576A;	L1335F	R117G [#]	V1153E [#]
A872E	R668C [‡]	L1335P [#]	R117H	V11I
A959V	G178E [#]	L1339F	R117L [#]	V1240G [#]
A9V	G178R [#]	L137P	R117L;L997F [‡]	V1293G [#]
C128R	G194R [#]	L137R	R117P [#]	V1293I
C1355F	G194V [#]	L1388P	R1239S	V1318A
c.1367_1369dupTTG	G213E	L145H	R1283G	V1415F
C225R	G213E;R668C [‡]	L145V	R1283M [#]	V201M [#]
C225Y	G213V	L1480P [#]	R1283S [#]	V232A
C491R	G226R	L159S	R1422W	V232D [#]
C590Y	G239R	L15P [#]	R1438W	V317A
C76W	G241W	L15P;L1253F [‡]	R1453W	V322M
C866W	G253R	L165S	R170C	V392G

Tabell 4: CFTR-mutationer som identifierats att svara på D-IVA/TEZ/VNZ baserat på kliniska och/eller in vitro-data

C866Y	G27E	L167R	R248K	V393L
CFTRdup22,23	G27R	L183I	R248T	V456A
CFTRdup1-3	G314A	L206W*	R258G [#]	V456F
D110E [#]	G314E [#]	L210P	R297Q	V520F
D110H [#]	G314R	L227P	R31L [#]	V520I
D110N	G424S	L293P	R334L [#]	V562I;A1006E [‡]
D112N	G437D	L327P	R334Q [#]	V562L
D1152A	G451V	L32P	R334W [§]	V591A
D1152H*	G461R	L333F	R347H [#]	V603F
D1154G	G461V	L333H	R347L [#]	V855I
D1154N	G463D	L346P [#]	R347P*	V915L
D1168G	G463V	L365P	R352G	V920L
D1270N [#]	G480C	L441P	R352Q*	V920M
D1270Y	G480D	L453S	R352W [#]	V93D
D1305E	G480S	L467F	R3M	V938G
D1312G	G500D	L558F	R516G	V93G
D1377H	G544S	L568F	R516S	W1098C*
D1445N	G545R	L594P	R553Q [#]	W1282G
D192G [#]	G551A	L610S	R555G	W1282R*
D192N	G551D*	L619S	R55K	W202C
D249Y	G551R	L633P	R560S	W361R
D373N	G551S [#]	L636P	R560T	W496R
D426N	G576A;R668C [‡]	L88S	R600S	W79R
D44G	[#]	L927P	R709Q	Y1014C [#]
D443Y [#]	G576A;S1359Y [‡]	L967F;L1096R [‡]	R74Q [#]	Y1014DEL
D443Y;G576A;R668C [‡]	G622D [#]	L973F	R74Q;R297Q [‡]	Y1032C [#]
[#]	G622V	L986P	R74Q;V201M;D1270	Y1032N
D513G	G628A	M1028R	N [‡]	Y1073C
D529G	G628R	M1101K*	R74W [#]	Y1092H
D537N	G723V	M1101R	R74W;D1270N ^{‡#}	Y109C
D565G	G85E*	M1137R	R74W;R1070W;D127	Y109H
D567N	G85V	M1137V	0N [‡]	Y109N [#]
D572N	G91R	M1157I	R74W;S945L [‡]	Y122C
D579G [#]	G930E	M1210K	R74W;V201M ^{‡#}	Y1381H
D58H	G970D [#]	M1354T	R74W;V201M;D1270	Y161C
D58V	G970S	M150K	N ^{‡#}	Y161D
D614G [#]	G970V	M150R	R74W;V201M;L997F [‡]	Y161S [#]
D651H	H1054D*	M152L	R74W;V201M;Q1268	Y301C
D651N	H1054Y	M152V [#]	R [‡]	Y517C
D806G	H1079P	M265R [#]	R751L [#]	Y563N*
D828G	H1085P	M348K	R75L	Y569C
D891G	H1085R	M394L	R75Q;L1065P [‡]	Y569H
D924N [#]	H1197L	M469V	R75Q;N1088D [‡]	Y577F
D979A	H1375N	M498I	R75Q;S549N [‡]	Y84H
D979V [#]	H1375P [#]	M595V	R765S	Y89C
D985H	H1375R	M952I [#]	R766K	Y913C
D985Y	H139L	M952T [#]	R792G [#]	Y913S
D993A	H139R	M961L	R792Q	Y919C
D993G	H139Y	N1088D	R810G	
D993Y	H146R	N1195T	R851L	
deltaM1140	H147del	N1303I	R933G [#]	
E1104K	H147P	N1303K [¶]	S1045Y	
E1104V	H199Q	N186K	S108F	
E1123del	H199R	N187K	S1118F	
E1126K	H199Y	N287K	S1141N	

Tabell 4: CFTR-mutationer som identifierats att svara på D-IVA/TEZ/VNZ baserat på kliniska och/eller in vitro-data

	H609L H609R H620P H620Q H939R [#]	N287Y		
--	--	-------	--	--

Det finns personer med CF som har två sällsynta, icke-*F508del* CFTR-mutationer som inte anges i tabell 4. Förutsatt att de inte har två klass I (noll)-mutationer (mutationer som är kända för att inte producera CFTR-protein) (se avsnitt 4.1) kan de svara på behandling. I dessa fall kan Alyftrek övervägas när läkaren bedömer att den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna och under noggrann medicinsk övervakning.

Den individuella diagnosen på CF ska baseras på diagnostiska riktlinjer och klinisk bedömning eftersom en avsevärd variabilitet i fenotyp föreligger hos patienter som har samma genotyp.

* Mutationer som stöds av kliniska data.

† Icke-kanoniska splitsningsmutationer där effekten har extrapolerats från kliniska data från andra CFTR-modulatorer eftersom dessa mutationer inte kan analyseras med FRT-analys.

‡ Komplexa/sammansatta mutationer där en enskilda allel av *CFTR*-genen har flera mutationer, dessa finns oberoende av förekomsten av mutationer på den andra allelen.

¶ N1303K har extrapolerats från kliniska data från IVA/TEZ/ELX i kombination med IVA och stöds av analysdata från humana bronkepitelceller.

Mutationer som extrapolerats från FRT-data med TEZ/IVA eller IVA som monoterapi i vilka ett positivt svar är indikativt för klinisk respons.

§ R334W förväntas vara responsiv baserat på extrapolering av kliniska data från publicerad litteratur för IVA/TEZ/ELX.

Icke-annoterade mutationer ingår baserat på den FRT-analys med D-IVA/TEZ/VNZ i vilken ett positivt svar är indikativt för klinisk respons.

Farmakodynamisk effekt

Effekter på svettklorid

I studie 121-102 (personer med CF som är heterozygota för en *F508del*- och en *CFTR*-mutation som predikterar antingen avsaknad av produktion av ett CFTR-protein eller ett CFTR-protein som inte transporterar klorid och inte svarar på andra CFTR-modulatorer (IVA och TEZ/IVA) *in vitro*, var behandlingsskillnaden mellan D-IVA/TEZ/VNZ och IVA/TEZ/ELX avseende genomsnittlig absolut förändring av SwCl från baslinjen till och med vecka 24 -8,4 mmol/l (95 % KI: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

I studie 121-103 (personer med CF som är homozygota för *F508del*-mutationen, heterozygota för *F508del*-mutationen och antingen en gating- eller en resterande funktionsmutation, eller minst en mutation som svarar på IVA/TEZ/ELX utan någon *F508del*-mutation), var behandlingsskillnaden mellan D-IVA/TEZ/VNZ och IVA/TEZ/ELX avseende genomsnittlig absolut förändring av SwCl från baslinjen till och med vecka 24 -2,8 mmol/l (95 % KI: -4,7; -0,9; $P = 0,0034$).

I studie 121-105, kohort B1 (personer med CF i åldern 6 år upp till 12 år med minst en mutation som svarar på IVA/TEZ/ELX), var den genomsnittliga absoluta förändringen av SwCl från baslinjen till och med vecka 24 -8,6 mmol/l (95 % KI: -11,0; -6,3).

Kardiovaskulära effekter

Effekt på QT-intervallet

Vid exponeringar motsvarande upp till 6 gånger över de som observerats med den maximala rekommenderade dosen av VNZ och doser upp till 3 gånger över de maximala rekommenderade

doserna av TEZ och D-IVA förlängdes inte QT/QTc-intervall hos friska försökspersoner i någon kliniskt relevant omfattning.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av D-IVA/TEZ/VNZ hos personer med CF i åldern 12 år och äldre utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, IVA/TEZ/ELX-kontrollerade fas 3-studier (studie 121-102 och 121-103). Den farmakokinetiska profilen, säkerheten och effekten för D-IVA/TEZ/VNZ hos personer med CF i åldern 6 år upp till 12 år stöds av evidens från studier av D-IVA/TEZ/VNZ hos personer med CF i åldern 12 år och äldre (studie 121-102 och 121-103) och ytterligare data från en öppen fas 3-studie (studie 121-105, kohort B1).

Studie 121-102 och 121-103

Studie 121-102 var en 52 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, IVA/TEZ/ELX-kontrollerad studie på personer med CF som var heterozygota för *F508del*-mutationen och hade en *CFTR*-mutation som förutsäger antingen avsaknad av produktion av ett *CFTR*-protein eller ett *CFTR*-protein som inte transporterar klorid och inte svarar på andra *CFTR*-modulatorer [IVA och TEZ/IVA] *in vitro*. Totalt 398 personer med CF i åldern 12 år och äldre fick IVA/TEZ/ELX under en fyra veckor lång inkörningsperiod och randomiserades sedan till antingen D-IVA/TEZ/VNZ eller IVA/TEZ/ELX under den 52 veckor långa behandlingsperioden. Genomsnittlig ålder var 30,8 år (intervall: 12,2 år; 71,6 år; 14,3 % var yngre än 18 år) och 41 % var kvinnor och 59 % var män. Efter den fyra veckor långa inkörningsperioden var genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen 67,1 procentenheter (intervall: 28,0; 108,6), genomsnittlig CFQ-R RD-poäng vid baslinjen var 84,4 (intervall: 22,2; 100) och genomsnittlig SwCl vid baslinjen var 53,9 mmol/l (intervall: 10,0 mmol/l; 113,5 mmol/l).

Studie 121-103 var en 52 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, IVA/TEZ/ELX-kontrollerad studie på personer med CF som hade en av följande genotyper: homozygota för *F508del*-mutationen, heterozygota för *F508del*-mutationen och antingen en gating- eller en resterande funktionsmutation, eller minst en mutation som svarar på IVA/TEZ/ELX utan någon *F508del*-mutation. Totalt 573 personer med CF i åldern 12 år och äldre fick IVA/TEZ/ELX under en fyra veckor lång inkörningsperiod och randomiserades sedan till antingen D-IVA/TEZ/VNZ eller IVA/TEZ/ELX under den 52 veckor långa behandlingsperioden. Genomsnittlig ålder var 33,7 år (intervall: 12,2 år; 71,2 år; 13,8 % var yngre än 18 år) och 48,9 % var kvinnor och 51,1 % var män. Efter den fyra veckor långa inkörningsperioden var genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen 66,8 procentenheter (intervall: 36,4; 112,5), genomsnittlig CFQ-R RD-poäng vid baslinjen var 85,7 (intervall: 27,8; 100) och genomsnittlig SwCl vid baslinjen 42,8 mmol/l (intervall: 10,0 mmol/l; 113,3 mmol/l).

I båda studierna utvärderades det primära effektmåttet non-inferiority i genomsnittlig absolut förändring från baslinjen av ppFEV₁ till och med vecka 24. Det viktigaste sekundära effektmåttet utvärderade överlägsenhet i genomsnittlig absolut förändring från baslinjen av SwCl till och med vecka 24.

Se tabell 5 för sammanfattning av huvudsakliga effektmått för studierna 121-102 och 121-103.

Tabell 5: Effektanalyser från studie 121–102 och studie 121–103					
Analys*	Statistik	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
Primära					
ppFEV vid baslinjen ₁ (procentenheter)	Medelvärde (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Absolut förändring från baslinjen av ppFEV ₁ t.o.m.	n	187	193	268	276
	LS mean (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Skillnad i LS mean, 95 % KI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	

Tabell 5: Effektanalyser från studie 121–102 och studie 121–103					
Analys*	Statistik	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
vecka 24 (procentenheter)	P-värde (ensidigt) för non-inferiority†	< 0,0001		< 0,0001	
Huvudsakliga sekundära					
SwCl vid baslinjen (mmol/l)	Medelvärde (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Absolut förändring av SwCl från baslinjen t.o.m. vecka 24 (mmol/l)	n	185	194	270	276
	LS mean (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Skilnad i LS mean, 95 % KI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P-värde (tvåsidigt)	< 0,0001		0,0034	
Andra sekundära §					
Antal pulmonella exacerbationer t.o.m. vecka 52	Antal händelser	67	90	86	79
	Händelsefrekvens per år	0,32	0,42	0,29	0,26
	Skilnad i frekvens, 95 % KI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Absolut förändring av CFQ-R RD-poäng t.o.m. vecka 24 (poäng)	n	186	192	268	270
	LS mean (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Skilnad i LS mean, 95 % KI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; KI: konfidensintervall; SD: standardavvikelse; SE: standardfel; CFQ-R RD: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (frågeformulär om andningsfunktion vid cystisk fibros); SwCl: svettklorid Obs! Analyserna baserades på den fullständiga analysuppsättningen (FAS). FAS definierades som alla randomiserade försökspersoner som bär på den avsedda CFTR-allelmutationen och som fått minst en dos av studiebehandlingen. * En fyra veckor lång inkörmingsperiod med IVA/TEZ/ELX genomfördes för att fastställa en baslinje för behandlingen. † Den fördefinierade marginalen för non-inferiority var -3,0 procentenheter. § Ej kontrollerad för multiplicitet.					

Den genomsnittliga absoluta förändringen från baslinjen av ppFEV₁ och den absoluta förändringen från baslinjen av svettklorid till och med vecka 24 bibehölls till och med vecka 52 i studierna 121-102 och 121-103.

Studie 121-105

Studie 121-105 var en öppen studie på personer med CF som hade minst en mutation som svarar på IVA/TEZ/ELX. Kohort B1 utvärderade säkerheten, tolerabiliteten och effekten av D-IVA/TEZ/VNZ hos totalt 78 personer med CF i åldern 6 år upp till 12 år (genomsnittlig ålder 9,1 år (intervall: 6,2 år till 12,0 år), 43,6 % flickor, 56,4 % pojkar) under en 24 veckor lång behandlingsperiod. I kohort B1 fick alla deltagare IVA/TEZ/ELX vid baslinjen. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen vid behandling med IVA/TEZ/ELX var 99,7 procentenheter (intervall: 29,3; 146,0), genomsnittlig CFQ-R RD-poäng vid baslinjen vid behandling med IVA/TEZ/ELX var 84,8 (intervall: 16,7; 100) och genomsnittlig SwCl vid baslinjen vid behandling med IVA/TEZ/ELX var 40,4 mmol/l (intervall: 11,5 mmol/l; 109,5 mmol/l).

I studie 121-105, kohort B1, var säkerhet och tolerabilitet primära effektmått. Effektmåtten inkluderade absolut förändring av ppFEV₁, absolut förändring av SwCl, absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion och antal pulmonella exacerbationer (PEx) till och med vecka 24.

Se tabell 6 för sammanfattning av effektmått.

Tabell 6: Effektanalyser, studie 121-105 (kohort B1)		
Analys	Statistik	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Sekundär effekt		
ppFEV ₁ vid baslinjen	Medelvärde (SD)	99,7 (15,1)
SwCl vid baslinjen	Medelvärde (SD)	40,4 (20,9)
Absolut förändring av ppFEV ₁ från baslinjen t.o.m. vecka 24 (procentenheter)	LS mean (95 % KI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Absolut förändring av SwCl från baslinjen t.o.m. vecka 24 (mmol/l)	LS mean (95 % KI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Absolut förändring av CFQ-R för andningsfunktion från baslinjen t.o.m. vecka 24 (poäng)	LS mean (95 % KI)	3,9 (1,5; 6,3)
Antal pulmonella exacerbationer t.o.m. vecka 24	Händelsefrekvens per år	0,15
KI: konfidensintervall; ppFEV ₁ : procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; SD: standardavvikelse; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (frågeformulär om andningsfunktion vid cystisk fibros)		

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för VNZ, TEZ och D-IVA är likartad hos friska, vuxna försökspersoner och personer med CF. Efter insättning av dosering en gång dagligen av D-IVA/TEZ/VNZ uppnår plasmakoncentrationerna steady state inom 20 dagar för VNZ, inom 8 dagar för TEZ och inom 8 dagar för D-IVA.

När D-IVA/TEZ/VNZ nått steady state är ackumuleringsnivån baserat på AUC ungefär 6,09 för VNZ, 1,92 för TEZ och 1,74 för D-IVA. Huvudsakliga farmakokinetiska parametrar för D-IVA/TEZ/VNZ vid steady state hos personer med CF i åldern 12 år och äldre visas i tabell 7.

Tabell 7: Genomsnittliga (SD) farmakokinetiska parametrar för VNZ, TEZ och D-IVA vid steady state hos personer med CF i åldern 12 år och äldre			
Dos	Aktiv substans	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h} (µg·h/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: Standardavvikelse; C _{max} : maximal observerad koncentration; AUC _{0-24h} : Arean under kurvan för koncentration-tid vid steady state.			

Absorption

VNZ, TEZ och D-IVA absorberas med en mediantid (intervall) till maximal koncentration (t_{max}) på ungefär 7,80 timmar (3,70 till 11,9 timmar), 1,60 timmar (1,40 till 1,70 timmar) respektive 3,7 timmar (2,7 till 11,4 timmar).

Exponeringen för VNZ (AUC) ökar ungefär 4 till 6 gånger när det administreras tillsammans med en måltid som innehåller fett jämfört med vid fasta. Exponeringen för D-IVA ökar ungefär 3 till 4 gånger

när det administreras tillsammans med en måltid som innehåller fett jämfört med vid fasta. Födointag har ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen för TEZ (se avsnitt 4.2).

Distribution

VNZ och D-IVA är till > 99 % bundna till plasmaproteiner, främst till albumin och surt alfa-1-glykoprotein. TEZ är till 99 % bundet till plasmaproteiner, främst till albumin.

Efter oral administrering av D-IVA/TEZ/VNZ var genomsnittet (SD) för skenbar distributionsvolym för VNZ, TEZ och D-IVA 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) respektive 157 l (47,3). Varken VNZ, TEZ eller D-IVA fördelas framför allt till röda blodkroppar hos människa.

Metabolism

VNZ metaboliseras i hög grad hos människa, främst av CYP3A4/5. VNZ har inga viktiga cirkulerande metaboliter.

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

D-IVA metaboliseras främst av CYP3A4/5 för att bilda de två främsta cirkulerande metaboliterna M1-D-IVA och M6-D-IVA. M1-D-IVA har cirka en femtedel av styrkan hos D-IVA och anses vara farmakologiskt aktiv. M6-D-IVA anses inte farmakologiskt aktiv.

Eliminering

Efter oral administrering av D-IVA/TEZ/VNZ var genomsnittet (SD) för skenbar distributionsvolym för VNZ, TEZ och D-IVA 1,18 (0,455) l/h, 0,937 (0,338) l/h respektive 6,52 (2,77) l/h. Genomsnittlig (SD) terminal halveringstid för VNZ, TEZ och D-IVA efter administrering av D-IVA/TEZ/VNZ-tabletter med fast doskombination är ungefär 54,0 (10,1) timmar, 92,4 (23,1) timmar respektive 17,3 (2,67) timmar. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys är de genomsnittliga (SD) effektiva halveringstiderna för VNZ, TEZ och D-IVA efter administrering av D-IVA/TEZ/VNZ-tabletter med fast doskombination till personer med CF ungefär 92,8 (30,2) timmar, 22,5 (5,85) timmar respektive 19,2 (8,71) timmar.

Utsöndring

Efter oral administrering av endast ^{14}C -VNZ utsöndrades den största delen av radioaktiviteten (91,6 %) i faeces, primärt som metaboliter.

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

Prekliniska data tyder på att majoriteten av ^{14}C -D-IVA utsöndras i faeces. De främsta utsöndrade metaboliterna av D-IVA var M1-D-IVA och M6-D-IVA. Utsöndringen av D-IVA hos människor förväntas likna den för IVA, baserat på en liknande struktur (deutererad isotopolog) och icke-kliniska data.

Efter oral administrering av endast ^{14}C -IVA eliminerades majoriteten av IVA (87,8 %) i faeces efter metabolisk omvandling. Elimineringen av IVA och dess metaboliter i urinen var minimal (endast 6,6 % av IVA återfanns i urinen).

Nedsatt leverfunktion

D-IVA/TEZ/VNZ har inte studerats hos försökspersoner med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Efter en engångsdos av D-IVA/TEZ/VNZ hade försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion cirka 30 % lägre total VNZ-exponering, jämförbar total TEZ-exponering och 20 % lägre total D-IVA-exponering jämfört med friska försökspersoner med matchande demografi.

Nedsatt njurfunktion

Utsöndringen av VNZ, TEZ och D-IVA i urinen är försumbar (se Eliminering).

VNZ enbart eller i kombination med TEZ och D-IVA har inte studerats hos personer med CF med svårt nedsatt njurfunktion (eGFR mindre än 30 ml/min) eller hos personer med CF med njursjukdom i slutstadiet. Baserat på en populationsfarmakokinetisk (PK) analys var exponeringen för VNZ likartad hos patienter med lindrigt (N = 126; eGFR 60 till mindre än 90 ml/min/1,73 m²) och måttligt nedsatt njurfunktion (N = 2; eGFR 30 till mindre än 60 ml/min/1,73 m²) jämfört med hos patienter med normal njurfunktion (N = 580; eGFR 90 ml/min/1,73 m² eller mer).

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var exponeringen för TEZ likartad hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (N = 172, eGFR 60 till mindre än 90 ml/min/1,73 m²) och måttligt nedsatt njurfunktion (N = 8; eGFR 30 till mindre än 60 ml/min/1,73 m²) jämfört med hos patienter med normal njurfunktion (N = 637; eGFR 90 ml/min/1,73 m² eller mer).

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var exponeringen för D-IVA likartad hos patienter med lindrigt (N = 132; eGFR 60 till mindre än 90 ml/min/1,73 m²) och måttligt nedsatt njurfunktion (N = 2; eGFR 30 till mindre än 60 ml/min/1,73 m²) jämfört med hos patienter med normal njurfunktion (N = 577; eGFR 90 ml/min/1,73 m² eller mer) (se avsnitt 4.2).

Etnicitet

Etnicitet hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för VNZ baserat på en populationsfarmakokinetisk analys på vita (N = 664) och icke-vita (N = 44). I gruppen med icke-vit etnicitet ingick 9 svarta eller afroamerikaner, 7 asiater, 7 personer med blandad etnisk bakgrund, 2 amerikanska indianer eller ursprungsbefolkning från Alaska, 2 med annan etnisk bakgrund och 17 vars etnicitet ej registrerades.

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

Etnicitet hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på PK för D-IVA hos vita (N = 670) och icke-vita (N = 41) baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. I gruppen med icke-vit etnicitet ingick 18 svarta eller afroamerikaner, 2 asiater, 3 personer med blandad etnisk bakgrund, 1 med annan etnisk bakgrund och 17 vars etnicitet ej registrerades.

Kön

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys är det inga kliniskt relevanta skillnader i exponeringen för VNZ (433 män jämfört med 275 kvinnor), TEZ och D-IVA mellan män och kvinnor.

Äldre

I kliniska studier av D-IVA/TEZ/VNZ deltog två personer med CF som var 65 år och äldre. Detta antal är inte tillräckligt för att fastställa om responsen hos dessa patienter skiljer sig från yngre personer med CF (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrika patienter med CF i åldern 6 till yngre än 18 år

I tabell 8 redovisas exponering per åldersgrupp för VNZ, TEZ och D-IVA som observerats i fas 3-studier och bestämts med hjälp av populationsfarmakokinetisk analys. Exponeringarna för VNZ, TEZ och D-IVA hos patienter i åldern 6 till yngre än 18 år ligger inom samma intervall som observerats hos vuxna med CF.

Tabell 8: Genomsnittlig (SD) exponering för vanzakaftor, tezakaftor och deutivakaftor per åldersgrupp						
Åldersgrupp	Vikt	Dos	VNZ AUC_{0-24h} (µg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	D-IVA AUC_{0-24h} (µg·h/ml)
6 till < 12 år	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg en gång dagligen/ TEZ 60 mg en gång dagligen/ D-IVA 150 mg en gång dagligen	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg en gång dagligen/ TEZ 100 mg en gång dagligen/ D-IVA 250 mg en gång dagligen	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 till < 18 år	- (N = 66)	VNZ 20 mg en gång dagligen/ TEZ 100 mg en gång dagligen/ D-IVA 250 mg en gång dagligen	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 år	- (N = 414)	VNZ 20 mg en gång dagligen/ TEZ 100 mg en gång dagligen/ D-IVA 250 mg en gång dagligen	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: Standardavvikelse; AUC _{0-24h} : Area under koncentrationen jämfört med tidkurva vid steady-state.						

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vanzakaftor

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

Fertilitet och graviditet

VNZ var inte teratogent hos råttor vid 10 mg/kg/dag och vid 40 mg/kg/dag hos kaniner (cirka 30 respektive 22 gånger MRHD baserat på AUC för VNZ).

VNZ hade inga effekter på fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor vid orala doser upp till 12,5 mg/kg/dag hos hanar och 10 mg/kg/dag hos honor (ungefär 19 gånger MRHD för hanar respektive 30 gånger MRHD för honor baserat på AUC för vanzakaftor). Överföring via placenta av VNZ observerades hos dräktiga råttor.

Tezakaftor

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

Toxicitetsstudier på juvenila råttor som exponerades under postnatal dag 7 till 35 (PND 7–35) visade mortalitet och döende tillstånd även vid låga doser. Fynden var dosrelaterade och i allmänhet svårare

när doseringen av tezakaftor sattes in tidigare under den postnatale perioden. Exponering hos råttor under PND 21-49 visade inte någon toxicitet vid den högsta dosen, som var ungefär två gånger avsedd human exponering. Tezakaftor och dess metabolit, M1-TEZ, är substrat för P-glykoprotein. Lägre nivåer av P-glykoproteinaktivitet i hjärnan hos yngre råttor ledde till högre nivåer av tezakaftor och M1-TEZ i hjärnan. Dessa fynd är sannolikt inte relevanta för den avsedda pediatrika populationen på 6 år och äldre, för vilka nivåerna av P-glykoproteinuttryck är likvärdiga med de nivåer som observerats hos vuxna.

Fertilitet och graviditet

TEZ hade inga effekter på fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor vid orala doser upp till 200 mg/kg/dag hos hanar och 100 mg/kg/dag hos honor (ungefär 3 gånger MRHD för hanar respektive 3 gånger MRHD för honor baserat på AUC för tezakaftor).

Deutivakaftor

D-IVA är en deutererad isotopolog av IVA, med en överbrygning mellan deras toxicitetsprofiler som fastställts genom en 13 veckor lång toxicitetsstudie på råttor. Inga ytterligare toxicitetsstudier har genomförts för D-IVA, eftersom toxicitetsdata från IVA-studier anses tillräckliga för att fastställa toxicitetsprofilen för D-IVA.

Precis som för IVA visade gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet inte några särskilda risker eller någon karcinogen potential för människa.

Fertilitet och graviditet (IVA)

NOAEL för påverkan på fertiliteten var 100 mg/kg/dag (8 gånger MRHD baserat på summan av AUC för IVA och dess metaboliter) hos hanrättor och 100 mg/kg/dag (5 gånger MRHD baserat på summan av AUC för IVA och dess metaboliter) hos honrättor.

I den pre- och postnatale studien av IVA minskade index för överlevnad och laktering och orsakade en reduktion av ungarnas kroppsvikt. NOAEL för livskraftighet och tillväxt hos avkomman ger en exponeringsnivå på ungefär 5 gånger den systemiska exponeringen för IVA och dess metaboliter hos vuxna personer vid MRHD. Överföring via placenta av IVA observerades hos dräktiga råttor och kaniner.

Juvenila djur

Kataraktfynd sågs hos juvenila råttor som doserades från postnatal dag 7 till 35 vid IVA-dosnivåer på 10 mg/kg/dag och högre (0,3 gånger MRHD baserat på systemisk exponering för IVA och dess metaboliter). Detta fynd har inte observerats hos foster från honrättor som behandlades med IVA på gestationsdag 7 till 17, hos rättungar som exponerades för IVA i viss utsträckning via mjölkintag upp till postnatal dag 20, hos 7 veckor gamla råttor och inte heller hos 3,5 till 5 månader gamla hundar som behandlades med IVA. Det är okänt vilken potentiell relevans dessa fynd har hos människa (se avsnitt 4.4).

Deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor

Kombinationsstudier av upprepad dos till råttor med samtidig administrering av VNZ, TEZ och D-IVA för att utvärdera potentialen för additiv och/eller synergistisk toxicitet gav inte upphov till några oväntade toxiciteter eller interaktioner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

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

Filmdragering

Karmin (E120)
Briljantblått FCF aluminiumlack (E133)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Hypromellos (E464)
Röd järnoxid (E172)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmdragerade tabletter

3 år

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmdragerade tabletter

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar

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

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

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

Alyftrek förpackningsstorlek på 84 tabletter (4 blisterkartor med 21 tabletter per karta).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR DET FÖRSTA GODKÄNNANDET

Datum för det första godkännandet: 30 juni 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

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

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES) (VX24-121-107): För att ytterligare karaktärisera effekten och säkerheten för deativakaftor/tezakaftor/vanzakaftor som behandling mot cystisk fibros hos personer som är 6 år och äldre och som har minst en icke-klass I-mutation i <i>CFTR</i> -genen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), inklusive personer som har två icke- <i>F508del</i> -mutationer (t.ex. <i>N1303K</i> , icke-kanonisk splitsning och mutationer som stöds av FRT-data) ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och skicka in resultaten av en icke-interventionell studie baserat på data från ett patientregister i enlighet med ett överenskommet protokoll.	Slutlig klinisk studierapport december 2030

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg deutivacaftor, 50 mg tezacaftor och vanzakaftorkalciumdihydrat motsvarande 10 mg vanzacaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Svälj tabletterna hela.

Ta tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.

Ta två tabletter en gång dagligen

Öppna

För in fliken nedan för att stänga

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1943/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTERFOLIE****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg deutivacaftor, 20 mg tezacaftor och vanzacaftorkalciumdihydrat motsvarande 4 mg vanzacaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

84 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Svälj tabletterna hela.

Ta tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.

Ta tre tabletter en gång dagligen.

Öppna

För in fliken nedan för att stänga

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1943/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTERFOLIE****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Alyftrek är och vad det används för

Alyftrek är en tablett som innehåller tre aktiva substanser: deutivakaftor, tezakaftor och vanzakaftor.

Alyftrek är avsett för personer från 6 års ålder som har CF med minst en mutation i *CFTR*-genen (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) som svarar på Alyftrek. Cystisk fibros (CF) är ett ärftligt tillstånd där lungorna och matspjälkningssystemet täpps igen med tjockt, klabbigt slem. Alyftrek är avsett för långtidsbehandling.

Alyftrek verkar på ett protein som kallas CFTR. Detta protein är skadat hos vissa personer med CF, om de har en mutation i *CFTR*-genen. Vanzakaftor och tezakaftor ökar mängden CFTR-protein på cellytan, medan deutivakaftor gör att proteinet fungerar bättre.

Alyftrek underlättar andningen genom att förbättra lungfunktionen. Du kan också märka att du inte blir sjuk lika ofta eller att det är lättare att gå upp i vikt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Alyftrek

Ta inte Alyftrek:

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

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

Varningar och försiktighet

- **Leverskada och försämrad leverfunktion hos personer med och utan leversjukdom har observerats** hos vissa patienter som tar ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, ett läkemedel som har samma eller liknande innehållsämnena som Alyftrek. Försämringen av leverfunktionen kan vara allvarlig och transplantation kan behövas.
- **Tala med läkare om du har leverbesvär** eller har haft det tidigare.

Läkaren kommer att ta några **blodprover för att kontrollera levern** före och under behandlingen med Alyftrek, särskilt om du tidigare har haft provresultat som visat höga nivåer av leverenzymmer. Förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet är vanligt hos patienter med CF och de som tar Alyftrek.

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

- Depression och ångest har rapporterats hos patienter medan de tar Alyftrek. **Kontakta genast läkare om du (eller någon som tar detta läkemedel) upplever något av följande symtom som kan vara tecken på depression eller andra psykiatriska störningar:** nedstämdhet eller förändrat humör, ångest, känslomässigt obehag eller tankar på att skada dig själv eller begå självmord, svårigheter att sova och/eller onormalt beteende (se avsnitt 4).
- **Tala med läkare om du har njurbesvär** eller har haft det tidigare.
- **Om du har två klass I-mutationer** (mutationer som är kända för att inte bilda CFTR-protein) ska du inte ta Alyftrek, eftersom du inte förväntas få effekt av detta läkemedel.
- **Tala med läkare** innan behandlingen med Alyftrek påbörjas om du har fått **ett organtransplantat**.
- **Tala med läkare om du tidigare har tagit ett annat läkemedel som innehåller tezakaftor eller ivakaftor och du tillfälligt eller permanent slutat att ta läkemedlet på grund av biverkningar.** Läkaren kan vilja träffa dig mer ofta.
- **Tala med läkare** om du använder ett hormonellt preventivmedel – det gäller till exempel kvinnor som använder p-piller. Sannolikheten kan vara större för att få hudutslag när du tar Alyftrek. Tala med läkare om du får hudutslag medan du tar Alyftrek.
- **Läkaren kan göra synundersökningar** före och under behandlingen med Alyftrek. Grumling av ögats lins (grå starr), utan någon effekt på synen, har inträffat hos en del barn och ungdomar som får ivakaftor, vilket liknar deutivakaftor, en av de aktiva substanserna i Alyftrek.

Barn under 6 år

Alyftrek får inte ges till barn under 6 års ålder, eftersom det inte är känt om Alyftrek är säkert och effektivt hos barn i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Alyftrek

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka hur Alyftrek verkar eller göra att du lättare får biverkningar. Tala särskilt om för läkaren om du tar något av nedanstående läkemedel. Läkaren kan behöva ändra dosen för ett av dessa läkemedel om du tar något av dessa.

- **Läkemedel mot svamp** (används för att behandla svampinfektioner). Dessa omfattar flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol och vorikonazol.
- **Antibiotika** (används för att behandla bakterieinfektioner). Dessa omfattar klaritromycin, erytromycin, rifampicin, rifabutin och telitromycin.
- **Läkemedel mot krampanfall** (används för att behandla epileptiska anfall eller konvulsioner). Dessa omfattar karbamazepin, fenobarbital och fenytoin.

- **Växtbaserade läkemedel.** Dessa omfattar johannesört (*Hypericum perforatum*).
- **Immunhämmande läkemedel** (används efter en organtransplantation). Dessa omfattar ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus.
- **Hjärtglykosider** (används för att behandla vissa hjärttillstånd). Dessa omfattar digoxin.
- **Antikoagulantia** (används för att förhindra blodproppar). Dessa omfattar warfarin.
- **Läkemedel för diabetes.** Dessa omfattar glimepirid och glipizid.
- **Läkemedel för att sänka blodtrycket.** Dessa omfattar verapamil.

Alyftrek med mat och dryck

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

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, **rådfråga läkare** innan du använder detta läkemedel.

- **Graviditet:** Läkaren hjälper dig att bestämma vad som är bäst för dig och ditt barn.
- **Amning:** Tezakaftor har påvisats hos ammade spädbarn. Det finns inte tillräckligt med information för att avgöra om vanzakaftor eller deutivakaftor passerar över i bröstmjolk; ivakaftor har dock påvisats hos ammade spädbarn. Läkaren kommer att bedöma ditt barns nytta av amningen och din nytta av behandlingen för att hjälpa dig att avgöra om du vill avbryta amningen eller avbryta behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Alyftrek kan göra dig yr. Om du känner dig yr, kör inte bil, cykla inte och använd inte maskiner, såvida du inte är opåverkad.

Alyftrek innehåller natrium

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

3. Hur du tar Alyftrek

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

Alyftrek-tabletter finns i två olika styrkor. Läkaren avgör vad som är rätt dos för dig.

Rekommenderad dos för personer från 6 års ålder:

Vikt	Dos per dag	Tablettstyrka
Mindre än 40 kg	Tre runda tabletter en gång dagligen	deutivakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg/vanzakaftor 4 mg
40 kg eller mer	Två kapselformade tabletter en gång dagligen	deutivakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg/vanzakaftor 10 mg

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

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

Undvik mat och dryck som innehåller grapefrukt medan du tar Alyftrek. Se Alyftrek med mat och dryck i avsnitt 2 för mer information.

Svälj tabletterna hela. Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs.

Ta dem vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Tabletterna ska sväljas.

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

Om du har måttliga problem med leverfunktionen rekommenderas inte detta läkemedel. Din läkare kommer att avgöra om det är lämpligt för dig att ta detta läkemedel.

Om du har svåra problem med leverfunktionen ska du inte ta detta läkemedel. Se också *Varningar och försiktighet* i avsnitt 2.

Om du har tagit för stor mängd av Alyftrek

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

Om du har glömt att ta Alyftrek

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

- **Om det har gått mindre än 6 timmar** sedan du skulle ha tagit dosen, ta de glömda tabletterna så snart som möjligt. Fortsätt sedan med det vanliga schemat.
- **Om det har gått mer än 6 timmar** sedan du skulle ha tagit dosen, hoppa över den glömda dosen och fortsätt sedan med det vanliga schemat nästa dag.

Ta **inte** dubbel dos för att kompensera för glömda tabletter.

Om du slutar att ta Alyftrek

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar

Möjliga tecken på leverbesvär

Förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet är vanligt hos personer med CF och de som tar Alyftrek. Följande kan vara symtom på leverbesvär:

- smärta eller obehag till höger i övre delen av buken
- gulfärgad hud eller gulfärgade ögonvitor
- minskad aptit
- illamående eller kräkningar
- mörkfärgad urin

Depression. Tecken på detta omfattar nedstämdhet eller humörförändring, ångest, känslomässigt obehag.

Kontakta genast läkare om du får något av dessa symtom.

Andra biverkningar

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

- ökning av leverenzymmer (tecken på belastning av levern)
- huvudvärk

- lös avföring
- ont i magen (buksmärta)
- nästäppa
- övre luftvägsinfektion (infektion i näsa och hals)
- influensa
- rodnad eller ont i halsen (orofaryngeal smärta)
- yrsel
- bakterier i upphostningar

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

- depression
- hudutslag
- förhöjt kreatinfosfokinas (tecken på muskelnedbrytning) som ses i blodprover
- ångest
- rinnande näsa (rinit)
- smärta i öronen
- obehag i öronen
- rodnad i halsen (faryngealt erytem)
- ringningar eller susningar i öronen (tinnitus)
- ökat blodflöde till trumhinnan, vilket kan orsaka rodnad eller inflammation (tympanisk membranhyperemi)
- problem med nerverna i innerörat, vilket kan påverka hörseln och balansen (vestibulär sjukdom)
- besvär i bihålorna (täppta bihålor)
- illamående
- knölar i bröstet

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

- bröstinflammation
- täppta öron (örontilltäppning)
- bröstförstoring hos män (gynekomasti)
- problem med bröstvårtorna
- smärta i bröstvårtorna

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Alyftrek ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är deutivakaftor, tezakaftor och vanzakaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg deutivakaftor, 20 mg tezakaftor och vanzakaftorkalciumdihydrat motsvarande 4 mg vanzakaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg deutivakaftor, 50 mg tezakaftor och vanzakaftorkalciumdihydrat motsvarande 10 mg vanzakaftor.

Övriga innehållsämnen är:

- Tabletkärna: kroskarmellosnatrium (E468), hypromellos (E464), hypromellosacetatsuccinat, magnesiumstearat (E470b), mikrokristallin cellulosa (E460(i)) och natriumlaurilsulfat (E487).
- Filmdragering: Karmin (E120), briljantblått FCF aluminiumlack (E133), hydroxipropylcellulosa (E463), hypromellos (E464), röd järnoxid (E172), talk (E553b) och titandioxid (E171).

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmdragerade tabletter är lila, runda tabletter präglade med "V4" på ena sidan och omärkta på den andra.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmdragerade tabletter är lila, kapselformade tabletter präglade med "V10" på ena sidan och omärkta på den andra.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

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