

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Filmtabletten
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Deutivacaftor, 20 mg Tezacaftor und Vanzacaftor-Calcium-Dihydrat entsprechend 4 mg Vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 125 mg Deutivacaftor, 50 mg Tezacaftor und Vanzacaftor-Calcium-Dihydrat entsprechend 10 mg Vanzacaftor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Filmtabletten

Violette runde Tablette mit der Prägung „V4“ auf der einen Seite und auf der anderen Seite ohne Prägung (7,35 mm Durchmesser).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Filmtabletten

Violette kapselförmige Tablette mit der Prägung „V10“ auf der einen Seite und auf der anderen Seite ohne Prägung (15 mm x 7 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alyftrek-Tabletten werden angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Alyftrek darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des CF-Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen von mindestens einer *CFTR*-Mutation, die gemäß klinischen und/oder In-vitro-Daten anspricht, (mithilfe einer Genotypisierungsmethode) bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Alyftrek darf nur bei Patienten

angewendet werden, bei denen eine CF diagnostiziert wurde. Die CF-Diagnose ist auf der Grundlage der diagnostischen Leitlinien und einer klinischen Beurteilung zu stellen.

Es gibt nur wenige CF-Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 4 aufgeführt sind und die auf die Behandlung ansprechen könnten. Bei solchen Patienten kann die Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn der Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Dies schließt CF-Patienten mit zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntermaßen kein CFTR-Protein bilden) aus, da bei diesen Patienten nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen ist (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

Eine Überwachung der Transaminasen (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins wird für alle Patienten vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Vorgeschichte oder erhöhten Transaminasenwerten sollte eine häufigere Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren sollten entsprechend den Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1 behandelt werden.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für CF-Patienten ab 6 Jahren		
Alter	Körpergewicht	Tagesdosis (einmal täglich)
≥ 6 Jahre	< 40 kg	Drei Tabletten mit 50 mg Deutivacaftor/20 mg Tezacaftor/4 mg Vanzacaftor
	≥ 40 kg	Zwei Tabletten mit 125 mg Deutivacaftor/50 mg Tezacaftor/10 mg Vanzacaftor

Jede Dosis sollte auf einmal zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden, und zwar einmal täglich zu etwa der gleichen Tageszeit (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Dosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, sollte der Patient die versäumte Dosis baldmöglichst einnehmen und die Einnahme am nächsten Tag nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen.

Wenn seit der versäumten Dosis mehr als 6 Stunden vergangen sind, sollte der Patient die versäumte Dosis auslassen und die Einnahme am nächsten Tag nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 2 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 2: Dosierungsschema bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren			
Alter	Körpergewicht	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
≥ 6 Jahre	< 40 kg	Zwei Tabletten mit 50 mg Deutivacaftor/20 mg Tezacaftor/4 mg Vanzacaftor jeden zweiten Tag	Zwei Tabletten mit 50 mg Deutivacaftor/20 mg Tezacaftor/4 mg Vanzacaftor einmal wöchentlich
	≥ 40 kg	Eine Tablette mit 125 mg Deutivacaftor/50 mg Tezacaftor/10 mg Vanzacaftor jeden zweiten Tag	Eine Tablette mit 125 mg Deutivacaftor/50 mg Tezacaftor/10 mg Vanzacaftor einmal wöchentlich

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)

Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Die Leberfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)

Die Anwendung wird nicht empfohlen. Eine Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein eindeutiger medizinischer Bedarf vorliegt und der Nutzen der Behandlung das Risiko übersteigt. Im Falle einer Behandlung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Leberfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)

Alyftrek sollte nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei CF-Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten aus klinischen Studien vor. D-IVA/TEZ/VNZ darf bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden, weil Studien mit Tezacaftor an juvenilen Ratten sicherheitsrelevante Befunde ergeben haben (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Patienten mit CF sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, da derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die für andere Anwendungsarten sprechen.

Die Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete Speisen oder solche, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten (siehe Abschnitt 5.2).

Auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erhöhte Transaminasenwerte und Leberschädigung

Bei Patienten mit und ohne vorbestehender Lebererkrankung im fortgeschrittenen Stadium, die ein Arzneimittel mit Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor einnahmen, welches denselben Wirkstoff (Tezacaftor) und einen ähnlichen Wirkstoff (Ivacaftor) enthielt wie Alyftrek, wurde über Fälle von Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung berichtet. Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen CF-Patienten beobachtet, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA einnehmen, waren die Transaminasenanstiege manchmal von gleichzeitigen Anstiegen des Gesamtbilirubins begleitet. Bei allen CF-Patienten werden Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei CF-Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen in Erwägung zu ziehen.

Falls ein Patient klinische Zeichen oder Symptome entwickelt, die auf eine Leberschädigung hindeuten (z. B. Gelbsucht und/oder dunkler Urin, unerklärliche Übelkeit oder Erbrechen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten oder Anorexie), ist die Behandlung zu unterbrechen, und es muss umgehend eine Bestimmung der Transaminasenwerte und des Gesamtbilirubins im Serum durchgeführt werden. Bei ALT- oder AST-Werten $> 5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs [ULN, *upper limit of normal*] oder ALT- bzw. AST-Werten $> 3 \times$ ULN und Bilirubin $> 2 \times$ ULN ist die Behandlung zu unterbrechen. Die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2). Patienten, die die Behandlung nach einer Unterbrechung wieder aufnehmen, müssen engmaschig überwacht werden.

Bei CF-Patienten mit bereits vorliegenden Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium (wie z. B. Leberzirrhose, portale Hypertonie) ist D-IVA/TEZ/VNZ mit Vorsicht anzuwenden und nur, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt. Im Falle einer Behandlung müssen diese Patienten nach Behandlungsbeginn engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Patienten, die ein Arzneimittel mit Tezacaftor oder Ivacaftor wegen unerwünschter Wirkungen absetzen oder die Einnahme vorübergehend unterbrechen

Es liegen keine Sicherheitsdaten für D-IVA/TEZ/VNZ von Patienten vor, die eine Behandlung mit einem Arzneimittel, das Tezacaftor oder Ivacaftor enthielt, zuvor wegen unerwünschter Wirkungen abbrechen oder unterbrechen. Bei diesen Patienten sind vor der Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ Nutzen und Risiken der Behandlung gegeneinander abzuwägen. Wenn D-IVA/TEZ/VNZ bei diesen Patienten angewendet wird, müssen sie in einem klinisch angemessenen Rahmen engmaschig überwacht werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Bei CF-Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Falle einer Behandlung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Depressionen und andere psychiatrische Erkrankungen

Bei Patienten, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden, liegen Berichte über Depressionen und Angstzustände vor. Bei Patienten, die ein Arzneimittel mit Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor einnahmen, das einen gleichen (Tezacaftor) und einen ähnlichen (Ivacaftor) Wirkstoff enthält wie Alyftrek, liegen Berichte über Verhaltensveränderungen und Schlaflosigkeit vor.

In einigen Fällen wurde über eine Verbesserung der Symptome nach dem Absetzen der Behandlung berichtet. Patienten (und Betreuer) sind darauf hinzuweisen, dass sie auf depressive Verstimmungen, Suizidgedanken, Schlafstörungen oder ungewöhnliche Verhaltensänderungen achten müssen und sie sind anzuweisen, bei Auftreten solcher Symptome ihren Arzt zu verständigen (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Erfahrungen mit D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion / terminaler Niereninsuffizienz vor. Daher sollte die Anwendung bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Mutationen, bei denen das Ansprechen auf die Modulatortherapie unwahrscheinlich ist

Bei Patienten, deren Genotyp aus zwei *CFTR*-Mutationen besteht, die bekanntermaßen kein CFTR-Protein bilden (d. h. zwei Klasse-I-Mutationen), ist nicht mit einem Ansprechen auf die Behandlung zu rechnen.

Klinische Studien mit einem direkten Vergleich von D-IVA/TEZ/VNZ mit TEZ/IVA oder IVA

Es wurden keine klinischen Studien mit einem direkten Vergleich von D-IVA/TEZ/VNZ mit TEZ/IVA oder IVA bei Patienten durchgeführt, die keine *F508del*-Varianten aufweisen.

Patienten nach Organtransplantation

D-IVA/TEZ/VNZ wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Im Falle einer Behandlung siehe Abschnitt 4.5 für Wechselwirkungen mit häufig angewendeten Immunsuppressiva.

Hautausschläge

Die Häufigkeit von Hautausschlägen war bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hormonelle Kontrazeptiva eine Rolle beim Auftreten von Hautausschlägen spielen. Bei CF-Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und einen Hautausschlag entwickeln, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ohne hormonelle Kontrazeptiva angemessen ist. Wenn der Hautausschlag nicht

zurückkehrt, kann auch die Wiederaufnahme der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

In die klinischen Studien zu D-IVA/TEZ/VNZ war keine ausreichende Zahl von CF-Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene. Die Dosisempfehlungen beruhen auf dem pharmakokinetischen Profil und den Erkenntnissen aus klinischen Studien mit Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) und Ivacaftor (IVA)-Monotherapie (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von mäßigen oder starken CYP3A-Induktoren wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von Vanzacaftor (VNZ), Tezacaftor (TEZ) und Deutivacaftor (D-IVA) erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei D-IVA/TEZ/VNZ führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von VNZ, TEZ und D-IVA erhöht. Daher muss die Dosis reduziert werden, wenn es gleichzeitig mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Katarakte

Bei CF-Patienten unter 18 Jahren wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor (IVA) enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden, eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches auf die Behandlung mit IVA zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da D-IVA ein deuteriertes Isotopolog von IVA ist, werden bei CF-Patienten unter 18 Jahren, die eine Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ beginnen, vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von D-IVA/TEZ/VNZ

CYP3A-Induktoren

VNZ, TEZ und D-IVA sind Substrate von CYP3A. VNZ und D-IVA sind sensitive Substrate von CYP3A. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren kann unter Umständen zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit und folglich zu einer verminderten Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ führen. Die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Beispiele für mäßige oder starke CYP3A-Induktoren sind:

- Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) und Efavirenz

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, stieg die AUC von VNZ um das 10,5-Fache an, die AUC von TEZ um das 4,0- bis 4,5-Fache und die AUC von D-IVA um das 11,1-Fache. Die Dosis von D-IVA/TEZ/VNZ sollte reduziert werden, wenn sie gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Beispiele für starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol
- Telithromycin und Clarithromycin

Simulationen deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren die AUC von VNZ um das etwa 2,4- bis 3,9-Fache, die AUC von TEZ um das 2,1-Fache und die AUC von D-IVA um das 2,9- bis 4,8-Fache erhöhen könnte. Die Dosis von D-IVA/TEZ/VNZ ist zu reduzieren, wenn sie gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Beispiele für mäßige CYP3A-Inhibitoren sind:

- Fluconazol
- Erythromycin
- Verapamil

Der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Inhaltsstoffe enthält, die mäßige CYP3A-Inhibitoren sind, in Verbindung mit der Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ kann die Bioverfügbarkeit von VNZ, TEZ und D-IVA erhöhen. Während der Behandlung ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ und Ciprofloxacin wurde nicht untersucht. Ciprofloxacin hatte jedoch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von TEZ oder IVA und es ist auch kein klinisch relevanter Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von VNZ oder D-IVA zu erwarten. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ und Ciprofloxacin ist daher nicht erforderlich.

Arzneimittel, die von VNZ, TEZ und D-IVA beeinflusst werden

CYP2C9-Substrate

D-IVA kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ mit Warfarin eine Überwachung der INR (*International Normalized Ratio*) empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit durch D-IVA/TEZ/VNZ kommen kann, sind Glimperid und Glipizid. Bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist daher Vorsicht geboten.

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

Die gleichzeitige Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ und P-Glycoprotein (P-gp)-Substraten wurde nicht untersucht. Allerdings erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, die AUC von Digoxin um das 1,3-Fache. Die Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit

Digoxin oder anderen P-gp-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

Ausgehend von In-vitro-Daten haben VNZ, TEZ und D-IVA ein geringes Potenzial für eine Hemmung von OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen. D-IVA hat in vitro ein vergleichbares Hemmpotenzial bei OATP1B1 wie IVA. Die gleichzeitige Anwendung von TEZ/IVA mit Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Pitavastatin.

Substrate des Brustkrebsresistenzproteins (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

VNZ und D-IVA sind Inhibitoren des BCRP in vitro. Die gleichzeitige Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ mit BCRP-Substraten kann die Bioverfügbarkeit dieser Substrate erhöhen. Dazu liegen jedoch noch keine klinischen Untersuchungen vor. Bei gleichzeitiger Anwendung mit BCRP-Substraten ist daher Vorsicht geboten und eine adäquate Überwachung ist erforderlich.

Hormonelle Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ und oralen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht. TEZ in Kombination mit IVA und IVA allein wurden zusammen mit Ethinylestradiol/Norethindron untersucht und hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. In vitro haben VNZ, TEZ und D-IVA nur ein geringes Potenzial für eine Induktion oder Inhibition von CYP3A. Es ist nicht zu erwarten, dass D-IVA/TEZ/VNZ einen Einfluss auf die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva hat.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Alyftrek während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass TEZ in die Muttermilch übergeht und im Plasma von gestillten Neugeborenen/Säuglingen behandelter Mütter nachgewiesen wurde. VNZ wird in die Milch lactierender Ratten ausgeschieden. Die Wirkung von D-IVA wurde nicht untersucht, jedoch zeigen begrenzte Daten, dass IVA beim Menschen in die Muttermilch übergeht und im Plasma von gestillten Neugeborenen/Säuglingen behandelter Mütter nachgewiesen wurde.

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Alyftrek verzichtet werden soll/die Behandlung mit Alyftrek zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von VNZ, TEZ und D-IVA auf die Fertilität beim Menschen vor. Die Wirkungen von D-IVA auf die Fertilität wurden nicht an Raten untersucht. Jedoch zeigte IVA

eine Wirkung auf die Fertilität von weiblichen und männlichen Ratten. VNZ und TEZ hatten keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistungsindizes von männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

D-IVA/TEZ/VNZ hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es liegen Berichte über Schwindelgefühl bei CF-Patienten unter der Behandlung mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA sowie unter IVA-Monotherapie vor (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Schwindelgefühl sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen oder keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei CF-Patienten ab 12 Jahren, die mit Alyftrek behandelt wurden, waren Kopfschmerzen (15,8 %) und Diarrhoe (12,1 %). In klinischen Studien betrug die Häufigkeit von Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen 3,8 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren ein Anstieg der Alaninaminotransferase (1,5 %) und ein Anstieg der Aspartataminotransferase (1,3 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Alyftrek waren ein ALT-Anstieg (0,4 %) und ein AST-Anstieg (0,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt Nebenwirkungen, die unter D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA in Kombination mit IVA und unter IVA-Monotherapie beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Häufigkeitsklassifikation aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Nebenwirkungen nach bevorzugtem Begriff und Häufigkeit		
Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig
	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Influenza*	Sehr häufig
	Rhinitis	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen*	Häufig
	Angstzustände*	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenscherzen	Häufig
	Beschwerden im Ohr	Häufig
	Tinnitus	Häufig
	Trommelfellhyperämie	Häufig
	Vestibuläre Störungen	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen	Sehr häufig
	Verstopfte Nase	Sehr häufig
	Verstopfte Nasennebenhöhlen	Häufig

Tabelle 3: Nebenwirkungen nach bevorzugtem Begriff und Häufigkeit		
Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
	Pharynxerythem	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Sehr häufig
	Diarrhoe*	Sehr häufig
	Übelkeit	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
	Alaninaminotransferase erhöht*	Häufig
	Aspartataminotransferase erhöht*	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag*	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderung in der Brust	Häufig
	Brustentzündung	Gelegentlich
	Gynäkomastie	Gelegentlich
	Affektion der Brustwarzen	Gelegentlich
	Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Bakterien im Sputum	Sehr häufig
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*	Häufig

* Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor beobachtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Transaminasenanstiege

In den Studien 121-102 und 121-103 betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ oder $> 3 \times$ ULN unter D-IVA/TEZ/VNZ 1,3 %, 2,5 % bzw. 6,0 %. Die Inzidenz von Transaminasenanstiegen als Nebenwirkung unter D-IVA/TEZ/VNZ betrug 9,0 %. Von den mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelten Patienten brachen 1,5 % die Behandlung wegen erhöhter Transaminasenwerte ab.

In Studie 121-105, Kohorte B1, bei CF-Patienten ab 6 bis unter 12 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ und $> 3 \times$ ULN 0 %, 1,3 % bzw. 3,8 %.

Hautausschläge

In den Studien 121-102 und 121-103 betrug die Inzidenz von Hautausschlägen (z. B. Hautausschlag, juckender Hautausschlag) unter D-IVA/TEZ/VNZ 11,0 %. Die Hautausschläge waren generell leicht bis mittelschwer. Die Inzidenz von Hautausschlägen betrug 9,4 % bei Männern und 13,0 % bei Frauen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kreatinphosphokinaseanstieg

In den Studien 121-102 und 121-103 betrug die Inzidenz maximaler Kreatinphosphokinasespiegel $> 5 \times$ ULN unter D-IVA/TEZ/VNZ 7,9 %. Von den mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelten Patienten brachen 0,2 % die Behandlung wegen eines Kreatinphosphokinaseanstiegs ab.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten von D-IVA/TEZ/VNZ in Studie 121-105, Kohorte B1, wurden bei 78 Patienten mit CF im Alter von 6 bis unter 12 Jahren ausgewertet. Die Sicherheitsdaten von D-IVA/TEZ/VNZ in Studie 121-102 und Studie 121-103 wurden bei 67 Patienten mit CF im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ausgewertet. Das Sicherheitsprofil von Kindern und Jugendlichen deckt sich im Allgemeinen mit dem von erwachsenen Patienten.

Transaminasenanstiege

In Studie 121-105, Kohorte B1, bei CF-Patienten von 6 bis unter 12 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) $>8 \times$, $>5 \times$ und $>3 \times$ ULN 0,0 %, 1,3 % und 3,8 %. Von den mit Alyftrek behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg $> 3 \times$ ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins von $> 2 \times$ ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschlag

In Studie 121-105 bei CF-Patienten von 6 bis unter 12 Jahren trat bei 4 Patienten (5,1 %) mindestens 1 Hautausschlag auf. Die Hautausschläge waren leicht. Die Hautausschläge führten nicht zum Absetzen oder Abbruch der Behandlung.

Linsentrübung

In Studie 121-105 bei Patienten von 6 bis unter 12 Jahren trat bei 1 CF-Patienten (1,3 %) eine Linsentrübung auf.

Andere besondere Patientengruppen

Das Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ war im Allgemeinen in allen Subgruppen von Patienten ähnlich; dies gilt auch für die Auswertung nach Alter, Geschlecht, Ausgangswert für das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts (ppFEV₁) und die geographische Region.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Alyftrek steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt, ATC-Code: R07AX33

Wirkmechanismus

VNZ und TEZ sind CFTR-Korrektoren, die an verschiedene Stellen des CFTR-Proteins binden, so eine additive Wirkung auf die zelluläre Verarbeitung und den Transport von bestimmten CFTR-Mutationsformen (einschließlich *F508del*-CFTR) haben und dadurch die Menge an CFTR-Protein an der Zelloberfläche im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein erhöhen. D-IVA verstärkt die CFTR-Kanal-Öffnungswahrscheinlichkeit (oder Gating-Aktivität) des CFTR-Proteins auf der Zelloberfläche.

Die kombinierte Wirkung von VNZ, TEZ und D-IVA besteht in einer Zunahme der Menge und Funktion des CFTR-Proteins auf der Zelloberfläche, was zu einer erhöhten CFTR-Aktivität führt, die anhand des CFTR-vermittelten Chloridtransports *in vitro* und der Schweißchloridkonzentration (SwCl-Konzentration) bei CF-Patienten messbar ist.

CFTR-Chloridtransport-Assay in Fischer Rat Thyroid (FRT)-Zellen, die mutiertes CFTR exprimieren

Das Ansprechen des Chloridtransports von mutiertem CFTR-Protein auf D-IVA/TEZ/VNZ wurde in elektrophysiologischen Studien in der Ussing-Kammer unter Verwendung eines Panels von FRT-Zelllinien, die mit einzelnen *CFTR*-Mutationen transfiziert waren, untersucht. D-IVA/TEZ/VNZ erhöhten den Chloridtransport in den FRT-Zellen, die bestimmte *CFTR*-Mutationen exprimieren.

Der Schwellenwert für das Ansprechen des CFTR-Chloridtransports in vitro war definiert als ein Nettoanstieg von mindestens 10 % des Normalwerts gegenüber dem Ausgangswert, weil dies prädiktiv für ein klinisches Ansprechen ist oder zumindest eine vernünftige Vorhersage des klinischen Ansprechens erwarten lässt. Die Höhe der Nettoveränderung gegenüber dem Ausgangswert des CFTR-vermittelten Chloridtransports in vitro korreliert bei einzelnen Mutationen nicht mit dem Umfang des klinischen Ansprechens.

Bei CF wird das Vorliegen einer *CFTR*-Mutation, die gemäß der In-vitro-Daten in FRT-Zellen auf D-IVA/TEZ/VNZ anspricht, wahrscheinlich zu einem klinischen Ansprechen führen.

Tabelle 4 zeigt *CFTR*-Mutationen, die in das Anwendungsgebiet für die Alyftrek-Behandlung aufgenommen wurden. Das Auftreten von in dieser Tabelle aufgeführten *CFTR*-Mutationen darf nicht die Diagnose einer zystischen Fibrose ersetzen und kann nicht als einziges Kriterium für die Verordnung der Behandlung herangezogen werden.

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	

Tabelle 4: Liste der auf D-IVA/TEZ/VNZ ansprechenden CFTR-Mutationen auf der Grundlage von klinischen Daten und/oder In-vitro-Daten

A1067T [#]	F508del*	I506L	Q151K	S912L;G1244
A1067V	F508del;R1438W [‡]	I506T	Q179K	V [‡]
A107G	F575Y [#]	I506V	Q237E [#]	S912T
A1081V	F587I	I506V;D1168G [‡]	Q237H [#]	S945L*
A1087P	F587L	I521S	Q237P	S955P
A120T [#]	F693L(TTG)	I530N	Q30P	S977F [#]
A1319E	F87L	I556V	Q359K/T360K [‡]	S977F;R1438
A1374D	F932S	I586V	Q359R [#]	W [‡]
A141D	G1047D	I601F [#]	Q372H	T1036N [#]
A1466S	G1047R	I601T	Q452P	T1057R
A155P	G1061R	I618N	Q493L	T1086A
A234D [#]	G1069R [#]	I618T [#]	Q493R	T1086I
A234V	G1123R	I86M	Q552P	T1246I
A238V	G1173S	I980K [#]	Q98P	T1299I
A309D	G1237V	K1060T [#]	Q98R [#]	T1299K
A349V [#]	G1244E*	K162E	R1048G	T164P
A357T	G1244R	K464E	R1066C	T338I [#]
A455E*	G1247R	K464N	R1066G	T351I
A455V	G1249E	K522E	R1066H*	T351S
A457T	G1249R [#]	K522Q	R1066L	T351S;R851L [‡]
A462P	G1265V	K951E	R1066M	T388M
A46D	G126D [#]	L1011S	R1070P	T465I
A534E	G1298V	L102R	R1070Q [#]	T465N
A554E [#]	G1349D [#]	L102R;F1016S [‡]	R1070W [#]	T501A
A559T	G149R	L1065P	R1162Q	T582S
A559V	G149R;G576A;R6	L1065R	R117C	T604I
A561E	68C [‡]	L1077P*	R117C;G576A;R668C [‡]	T908N
A566D	G178E [#]	L1227S	R117G [#]	T990I
A613T	G178R [#]	L1324P [#]	R117H	V1008D
A62P	G194R [#]	L1335P [#]	R117L [#]	V1010D
A72D	G194V [#]	L137P	R117L;L997F [‡]	V1153E [#]
A872E	G213E	L137R	R117P [#]	V11I
c.1367_1369dupTTG	G213E;R668C [‡]	L1388P	R1239S	V1240G [#]
C225R	G213V	L1480P [#]	R1283G	V1293G [#]
C491R	G226R	L159S	R1283M [#]	V1293I
C590Y	G239R	L15P [#]	R1283S [#]	V1415F
C866Y	G253R	L15P;L1253F [‡]	R1438W	V201M [#]
D110E [#]	G27E	L165S	R248K	V232A
D110H [#]	G27R	L167R	R258G [#]	V232D [#]
D110N	G314E [#]	L206W*	R297Q	V317A
D1152A	G314R	L210P	R31L [#]	V322M
D1152H*	G424S	L293P	R334L [#]	V392G
D1270N [#]	G437D	L327P	R334Q [#]	V456A
D1270Y	G451V	L32P	R347H [#]	V456F
D1312G	G461R	L333F	R347L [#]	V520F
D1377H	G461V	L333H	R347P*	V520I
D1445N	G463V	L346P [#]	R352Q*	V562I;A1006E
D192G [#]	G480C	L441P	R352W [#]	‡
D192N	G480D	L453S	R516G	V562L
D373N	G480S	L467F	R516S	V591A
D426N	G500D	L558F	R553Q [#]	V603F
D443Y [#]	G545R	L594P	R555G	V920L
D443Y;G576A;R668C [‡] #	G551A	L610S	R560S	V920M
D513G	G551D*	L619S	R560T	V93D
D529G	G551R	L633P	R600S	W1098C*

Tabelle 4: Liste der auf D-IVA/TEZ/VNZ ansprechenden CFTR-Mutationen auf der Grundlage von klinischen Daten und/oder In-vitro-Daten

D565G	G551S [#]	L636P	R709Q	W1282G
D567N	G576A;R668C [‡] #	L88S	R74Q [#]	W1282R*
D572N	G576A;S1359Y [‡]	L927P	R74Q;R297Q [‡]	W202C
D579G [#]	G622D [#]	L967F;L1096R [‡]	R74Q;V201M;D1270N	W361R
D58H	G622V	L973F	‡	W496R
D58V	G628A	M1101K*	R74W [#]	Y1014C [#]
D614G [#]	G628R	M1101R	R74W;D1270N [‡] #	Y1032C [#]
D651H	G85E*	M1137R	R74W;R1070W;D1270	Y1032N
D651N	G85V	M1137V	N [‡]	Y1073C
D806G	G91R	M1210K	R74W;S945L [‡]	Y1092H
D924N [#]	G930E	M150K	R74W;V201M [‡] #	Y109C
D979A	G970D [#]	M150R	R74W;V201M;D1270	Y109H
D979V [#]	G970S	M152L	N [‡] #	Y109N [#]
D985H	G970V	M152V [#]	R74W;V201M;L997F [‡]	Y122C
D985Y	H1054D*	M265R [#]	R751L [#]	Y1381H
D993A	H1079P	M348K	R75L	Y161C
D993G	H1085P	M394L	R75Q;L1065P [‡]	Y161D
D993Y	H1085R	M469V	R75Q;N1088D [‡]	Y161S [#]
E1104K	H1375N	M498I	R75Q;S549N [‡]	Y301C
E1104V	H1375P [#]	M952I [#]	R792G [#]	Y517C
E1126K	H139L	M952T [#]	R792Q	Y563N*
E116K [#]	H139R	M961L	R810G	Y569C
	H146R		R851L	Y89C
			R933G [#]	Y913C
			S1045Y	Y913S
			S108F	Y919C

Es gibt Patienten mit CF, die zwei seltene Nicht-*F508del*-CFTR-Mutationen aufweisen, die nicht in Tabelle 5 aufgeführt sind. Sofern bei diesen Patienten nicht zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntlich kein CFTR-Protein bilden) vorliegen (siehe Abschnitt 4.1), könnten sie auf die Behandlung ansprechen. Bei solchen Patienten kann Alyftrek in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt.

Die individuelle CF-Diagnose ist auf der Grundlage der diagnostischen Leitlinien und einer klinischen Beurteilung zu stellen, da bei Patienten mit demselben Genotyp erhebliche Unterschiede im Phänotyp bestehen können.

* Mutationen, die von klinischen Daten unterstützt werden.

† Nicht-kanonische Spleißmutationen, bei denen die Wirksamkeit aus klinischen Daten anderer CFTR-Modulatoren extrapoliert wird, weil diese Mutationen nicht für den FRT-Assay geeignet sind.

‡ Komplexe/zusammengesetzte Mutationen, bei denen ein einzelnes Allel des *CFTR*-Gens mehrere Mutationen hat, die unabhängig von Mutationen auf dem anderen Allel existieren.

¶ N1303K wird aus klinischen Daten von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA extrapoliert und durch Daten des HBE (*Human Bronchial Epithelial*)-Assay untermauert.

Mutationen, die von FRT-Daten unter TEZ/IVA- oder einer IVA-Monotherapie extrapoliert wurden, bei denen ein positives Ergebnis auf ein klinisches Ansprechen hindeutet.

Nicht näher bezeichnete Mutationen werden auf der Grundlage des FRT-Assays mit D-IVA/TEZ/VNZ berücksichtigt, bei dem ein positives Ergebnis auf ein klinisches Ansprechen hindeutet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf die Schweißchloridkonzentration

In Studie 121-102 (Patienten mit CF, die heterozygot für eine *F508del*- und eine *CFTR*-Mutation sind, für die entweder keine Produktion von CFTR-Protein vorhergesagt wird oder die zu einem CFTR-Protein führt, das kein Chlorid transportiert und in vitro nicht auf andere CFTR-Modulatoren [IVA und TEZ/IVA] anspricht) betrug der Behandlungsunterschied zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und IVA/TEZ/ELX für die mittlere absolute Veränderung der SwCl-Konzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 -8,4 mmol/l (95 %-KI: -10,5; -6,3; $p < 0,0001$).

In Studie 121-103 (Patienten mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation, heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und entweder eine Gating- oder Restfunktionsmutation haben, oder mindestens eine Mutation, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht, und keine *F508del*-Mutation haben) betrug der Behandlungsunterschied zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und IVA/TEZ/ELX für die mittlere absolute Veränderung der SwCl-Konzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 -2,8 mmol/l (95 %-KI: -4,7; -0,9; $p = 0,0034$).

In Studie 121-105, Kohorte B1 (Patienten mit CF im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit mindestens einer Mutation, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht), betrug die mittlere absolute Veränderung der SwCl-Konzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 -8,6 mmol/l (95 %-KI: -11,0; -6,3).

Kardiovaskuläre Wirkungen

Wirkung auf das QT-Intervall

Nach Dosen bis zum 6-Fachen der empfohlenen Höchstdosis VNZ und bis zum 3-Fachen der empfohlenen Höchstdosis von TEZ und D-IVA wurde das QT/QTc-Intervall bei gesunden Probanden nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß verlängert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, IVA/TEZ/ELX-kontrollierten Phase-III-Studien (Studie 121-102 und 121-103) an Patienten mit CF ab 12 Jahren untersucht. Das pharmakokinetische Profil, die Sicherheit und die Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ an CF-Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren sind durch Ergebnisse aus Studien mit D-IVA/TEZ/VNZ an CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren (Studien 121-102 und 121-103) und weiteren Daten aus einer offenen Phase-III-Studie (Studie 121-105, Kohorte B1) belegt.

Studie 121-102 und 121-103

Studie 121-102 war eine 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde, IVA/TEZ/ELX-kontrollierte Studie an Patienten mit CF, die heterozygot für eine *F508del*- und eine *CFTR*-Mutation sind, für die entweder keine Produktion von CFTR-Protein vorhergesagt wird oder die zu einem CFTR-Protein führt, das kein Chlorid transportiert und in vitro nicht auf andere CFTR-Modulatoren (IVA und TEZ/IVA) anspricht. Insgesamt 398 Patienten mit CF ab 12 Jahren erhielten IVA/TEZ/ELX während einer 4-wöchigen Einleitungsphase und wurden anschließend auf eine Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ oder IVA/TEZ/ELX während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums randomisiert. Das mittlere Alter betrug 30,8 Jahre (Bereich: 12,2 Jahre; 71,6 Jahre; 14,3 % waren unter 18 Jahre alt), 41 % waren Frauen und 59 % Männer. Nach der 4-wöchigen Einleitungsphase betrug das mittlere ppFEV₁ bei Baseline 67,1 Prozentpunkte (Bereich: 28,0; 108,6), der mittlere CFQ-R RD-Score bei Baseline betrug 84,4 (Bereich: 22,2; 100) und die mittlere SwCl-Konzentration bei Baseline betrug 53,9 mmol/l (Bereich: 10,0 mmol/l; 113,5 mmol/l).

Studie 121-103 war eine 52-wöchige randomisierte, doppelblinde, IVA/TEZ/ELX-kontrollierte Studie an Patienten mit CF, die einen der folgenden Genotypen aufwiesen: homozygot für die *F508del*-Mutation, heterozygot für eine *F508del*-Mutation und entweder eine Gating- oder Restfunktionsmutation oder mindestens eine Mutation, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht, und keine

F508del-Mutation ist. Insgesamt 573 Patienten mit CF ab 12 Jahren erhielten IVA/TEZ/ELX während einer 4-wöchigen Einleitungsphase und wurden anschließend auf eine Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ oder IVA/TEZ/ELX während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums randomisiert. Das mittlere Alter betrug 33,7 Jahre (Bereich: 12,2 Jahre; 71,2 Jahre; 13,8 % waren unter 18 Jahre alt), 48,9 % waren Frauen und 51,1 % Männer. Nach der 4-wöchigen Einleitungsphase betrug das mittlere ppFEV₁ bei Baseline 66,8 Prozentpunkte (Bereich: 36,4; 112,5), der mittlere CFQ-R RD-Score bei Baseline betrug 85,7 (Bereich: 27,8; 100) und die mittlere SwCl-Konzentration bei Baseline 42,8 mmol/l (Bereich: 10,0 mmol/l; 113,3 mmol/l).

In beiden Studien war der primäre Endpunkt die Bewertung der Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Überlegenheit in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung der SwCl-Konzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24.

Tabelle 5 enthält eine Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der Studien 121-102 und 121-103.

Tabelle 5: Wirksamkeitsanalysen von Studie 121-102 und Studie 121-103					
Analyse*	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
Primärer Endpunkt					
ppFEV ₁ bei Baseline (Prozentpunkte)	Mittelwert (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)	n	187	193	268	276
	LS-Mittelwert (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	LS-Mittelwertdifferenz, 95 %-KI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	p-Wert (1-seitig) für Nicht-Unterlegenheit†	< 0,0001		< 0,0001	
Wichtigster sekundärer Endpunkt					
SwCl-Konzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)

Tabelle 5: Wirksamkeitsanalysen von Studie 121-102 und Studie 121-103					
Analyse*	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
Absolute Veränderung der SwCl-Konzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	n	185	194	270	276
	LS-Mittelwert (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	LS-Mittelwertdifferenz, 95 %-KI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	p-Wert (2-seitig)	< 0,0001		0,0034	
Andere sekundäre Endpunkte §					
Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis einschließlich Woche 52	Anzahl der Ereignisse	67	90	86	79
	Ereignisrate pro Jahr	0,32	0,42	0,29	0,26
	Ratenunterschied, 95 %-KI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Absolute Veränderung des CFQ-R RD-Scores gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 (Punkte)	n	186	192	268	270
	LS-Mittelwert (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	LS-Mittelwertdifferenz, 95 %-KI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
<p>ppFEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; CFQ-R RD: Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (respiratory domain), überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose (respiratorische Domäne); SwCl: Schweißchloridkonzentration</p> <p>Hinweis: Die Analysen wurden auf Basis der Gesamtgruppe (FAS, full analysis set) durchgeführt. Das FAS war definiert als alle randomisierten Patienten, die Träger der relevanten CFTR-Allelmutation sind und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>* Um einen Ausgangswert für die Behandlung zu ermitteln, wurde eine 4-wöchige Einleitungsphase mit IVA/TEZ/ELX durchgeführt.</p> <p>† Die vorab festgelegte Nicht-Unterlegenheits-Marge betrug -3,0 Prozentpunkte.</p> <p>§ Nicht auf Multiplizität kontrolliert.</p>					

In den Studien 121-102 und 121-103 blieb die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ gegenüber Baseline und die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 bis einschließlich Woche 52 erhalten.

Studie 121-105

Studie 121-105 war eine offene Studie an Patienten mit CF und mindestens einer Mutation, die auf IVA/TEZ/ELX ansprach. In Kohorte B1 wurden die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ während eines 24-wöchigen Behandlungszeitraums an insgesamt 78 Patienten mit CF im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter 9,1 Jahre (Bereich: 6,2 Jahre bis 12,0 Jahre); 43,6 % weibliche und 56,4 % männliche Teilnehmer) untersucht. In Kohorte B1 erhielten alle Patienten zu Baseline IVA/TEZ/ELX. Das mittlere ppFEV₁ bei Baseline betrug unter IVA/TEZ/ELX 99,7 Prozentpunkte (Bereich: 29,3; 146,0), der mittlere CFQ-R RD-Score bei Baseline unter IVA/TEZ/ELX betrug 84,8 (Bereich: 16,7; 100) und die mittlere SwCl-Konzentration bei Baseline unter IVA/TEZ/ELX betrug 40,4 mmol/l (Bereich: 11,5 mmol/l; 109,5 mmol/l).

In Studie 121-105, Kohorte B1, waren Sicherheit und Verträglichkeit die primären Endpunkte. Die Wirksamkeitsendpunkte umfassten die absolute Veränderung des ppFEV₁, die absolute Veränderung der SwCl-Konzentration, die absolute Veränderung des CFQ-R –Scores für die respiratorische Domäne sowie die Anzahl pulmonaler Exazerbationen (PEX) bis einschließlich Woche 24.

Tabelle 6 enthält eine Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse.

Tabelle 6: Wirksamkeitsanalysen, Studie 121-105 (Kohorte B1)		
Analyse	Statistik	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Sekundäre Wirksamkeitsanalysen		
ppFEV ₁ bei Baseline	Mittelwert (SD)	99,7 (15,1)
SwCl-Konzentration bei Baseline	Mittelwert (SD)	40,4 (20,9)
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)	LS-Mittelwert (95 %-KI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Absolute Veränderung der SwCl-Konzentration von Baseline bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	LS-Mittelwert (95 %-KI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Absolute Veränderung des CFQ-R-Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Punkte)	LS-Mittelwert (95 %-KI)	3,9 (1,5; 6,3)
Anzahl pulmonaler Exazerbationen bis einschließlich Woche 24	Ereignisrate pro Jahr	0,15
KI: Konfidenzintervall; ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; SD: Standardabweichung; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose.		

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für D-IVA/TEZ/VNZ eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von VNZ, TEZ und D-IVA ist bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Nach Beginn der einmal täglichen Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ erreichen die Plasmakonzentrationen von VNZ innerhalb von 20 Tagen einen Steady-State, die von TEZ innerhalb von 8 Tagen und die von D-IVA ebenfalls innerhalb von 8 Tagen.

Nach der Anwendung von D-IVA/TEZ/VNZ bis zum Erreichen des Steady-State liegt der Kumulationsquotient auf der Grundlage der AUC für VNZ bei etwa 6,09, der von TEZ bei 1,92 und der von D-IVA bei 1,74. Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter für D-IVA/TEZ/VNZ im Steady-State bei CF-Patienten ab 12 Jahren sind in Tabelle 7 gezeigt.

Tabelle 7: Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von VNZ, TEZ und D-IVA im Steady-State bei Patienten mit CF ab 12 Jahren			
Dosis	Wirkstoff	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: Standardabweichung; C _{max} : gemessene Höchstkonzentration; AUC _{0-24h} : Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State.			

Resorption

VNZ, TEZ und D-IVA werden mit einer medianen (Bereich) Zeitdauer bis zum Erreichen der Höchstkonzentration (t_{max}) von etwa 7,80 Stunden (3,70 bis 11,9 Stunden), 1,60 Stunden (1,40 bis 1,70 Stunden) bzw. 3,7 Stunden (2,7 bis 11,4 Stunden) resorbiert.

Die Bioverfügbarkeit (AUC) von VNZ erhöht sich um das etwa 4- bis 6-Fache, wenn es zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Vergleich zum Nüchternzustand angewendet wird. Auch die Bioverfügbarkeit von D-IVA erhöht sich um das etwa 3- bis 4-Fache, wenn es zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Vergleich zum Nüchternzustand angewendet wird, während eine Mahlzeit keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von TEZ hat (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

VNZ und D-IVA werden zu > 99 % an Plasmaproteine gebunden, vorwiegend an Albumin und alpha 1-saures Glycoprotein. TEZ wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, vorwiegend an Albumin.

Nach oraler Verabreichung von D-IVA/TEZ/VNZ betrug der Mittelwert (SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen von VNZ, TEZ und D-IVA 90,4 (31,3) l, 123 (43,2) l bzw. 157 (47,3) l. Weder VNZ, TEZ noch D-IVA gehen bevorzugt in menschliche Erythrozyten über.

Biotransformation

VNZ wird beim Menschen umfangreich metabolisiert, hauptsächlich durch CYP3A4/5. VNZ hat keine im Blut vorkommenden Hauptmetaboliten.

TEZ wird beim Menschen ebenfalls umfangreich metabolisiert, hauptsächlich durch CYP3A4/5. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 100 mg ^{14}C -TEZ an gesunde männliche Probanden traten M1-TEZ, M2-TEZ und M5-TEZ als die drei im menschlichen Blut vorkommenden Hauptmetaboliten von TEZ auf. M1-TEZ hat eine ähnliche Wirkstärke wie TEZ und gilt als pharmakologisch aktiv. M2-TEZ ist wesentlich weniger pharmakologisch aktiv als TEZ oder M1-TEZ, und M5-TEZ gilt nicht als pharmakologisch aktiv. Ein weiterer im Blut auftretender Metabolit von untergeordneter Bedeutung, M3-TEZ, wird durch direkte Glucuronidation von TEZ gebildet.

D-IVA wird in erster Linie durch CYP3A4/5 metabolisiert, wobei zwei zirkulierende Hauptmetaboliten entstehen, M1-D-IVA und M6-D-IVA. M1-D-IVA besitzt etwa ein Fünftel der Wirkstärke von D-IVA und gilt als pharmakologisch aktiv. M6-D-IVA gilt nicht als pharmakologisch aktiv.

Elimination

Nach oraler Gabe von D-IVA/TEZ/VNZ betragen die mittleren (SD) scheinbaren Clearance-Werte von VNZ, TEZ und D-IVA 1,18 (0,455) l/h, 0,937 (0,338) l/h und 6,52 (2,77) l/h. Die mittleren (SD) terminalen Halbwertszeiten von VNZ, TEZ und D-IVA nach Verabreichung der Fixdosis-Kombinationstabletten mit D-IVA/TEZ/VNZ betragen etwa 54,0 (10,1) Stunden, 92,4 (23,1) Stunden bzw. 17,3 (2,67) Stunden. Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde festgestellt, dass die mittleren (SD) effektiven Halbwertszeiten von VNZ, TEZ und D-IVA nach Verabreichung der Fixdosis-Kombinationstabletten mit D-IVA/TEZ/VNZ bei Patienten mit CF etwa 92,8 (30,2) Stunden, 22,5 (5,85) Stunden and 19,2 (8,71) Stunden betragen.

Ausscheidung

Nach oraler Gabe von ^{14}C -VNZ allein wurde der größte Teil der Radioaktivität (91,6 %) in den Fäzes überwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden.

Nach oraler Gabe von ^{14}C -TEZ allein wurde der größte Teil der Dosis (72 %) in den Fäzes (unverändert oder als M2-TEZ) ausgeschieden und etwa 14 % wurden im Urin wiedergefunden (überwiegend als M2-TEZ). Daraus ergab sich eine mittlere Gesamtwiederrfindung von 86 % bis zu 26 Tage nach Gabe der Dosis.

Die präklinischen Daten deuten darauf hin, dass der größte Teil von ^{14}C -D-IVA in den Fäzes ausgeschieden wird. Die ausgeschiedenen Hauptmetaboliten von D-IVA waren M1-D-IVA und M6-D-IVA. Aufgrund der ähnlichen Struktur (deuteriertes Isotopolog) und der präklinischen Daten wird davon ausgegangen, dass die Ausscheidung von D-IVA beim Menschen ähnlich ist wie die von IVA.

Nach oraler Gabe von ^{14}C -IVA allein wurde der größte Teil von IVA (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert. Die Ausscheidung von IVA und dessen Metaboliten im Urin war minimal (nur 6,6 % der IVA-Dosis wurden im Urin wiedergefunden).

Eingeschränkte Leberfunktion

D-IVA/TEZ/VNZ wurde nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht. Nach einer Einzeldosis von D-IVA/TEZ/VNZ zeigten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine um etwa 30 % niedrigere Gesamtexposition von VNZ, eine vergleichbare Gesamtexposition von TEZ und eine um 20 % niedrigere Gesamtexposition von D-IVA im Vergleich zu gesunden Probanden mit gematchten demographischen Daten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Ausscheidung von VNZ, TEZ und D-IVA im Urin ist vernachlässigbar (siehe Ausscheidung).

VNZ allein oder in Kombination mit TEZ und D-IVA wurde nicht bei CF-Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR weniger als 30 ml/min) oder bei CF-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen (PK) Analyse wurde festgestellt, dass die Bioverfügbarkeit von VNZ bei Patienten mit leicht ($N = 126$; eGFR 60 bis weniger als 90 ml/min/1,73 m²) und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ($N = 2$; eGFR 30 bis weniger als 60 ml/min/1,73 m²) mit der von Patienten mit normaler Nierenfunktion ($N = 580$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² oder höher) vergleichbar zu sein scheint.

Eine populationspharmakokinetische (PK) Analyse zeigte, dass die Bioverfügbarkeit von TEZ bei Patienten mit leicht ($N = 172$; eGFR 60 bis weniger als 90 ml/min/1,73 m²) und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ($N = 8$; eGFR 30 bis weniger als 60 ml/min/1,73 m²) vergleichbar war mit der von Patienten mit normaler Nierenfunktion ($N = 637$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² oder höher).

Eine populationspharmakokinetische (PK) Analyse zeigte, dass die Bioverfügbarkeit von D-IVA bei Patienten mit leicht ($N = 132$; eGFR 60 bis weniger als 90 ml/min/1,73 m²) und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ($N = 2$; eGFR 30 bis weniger als 60 ml/min/1,73 m²) vergleichbar war mit der von Patienten mit normaler Nierenfunktion ($N = 577$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² oder höher) (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnie

Die ethnische Abstammung hatte laut einer populationspharmakokinetischen Analyse keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von VNZ bei weißhütigen ($N = 664$) und nicht weißhütigen Patienten ($N = 44$). Bei den nicht weißhütigen Patienten handelte es sich um 9 Dunkelhütige oder Afroamerikaner, 7 Asiaten, 7 Patienten mit multipler ethnischer Abstammung, 2 Ureinwohner Nordamerikas oder Alaskas, 2 Patienten mit einem anderen ethnischen Hintergrund und 17 Patienten, die nicht erfasst wurden.

Die sehr begrenzten populationspharmakokinetischen Daten weisen auf eine vergleichbare Bioverfügbarkeit von TEZ bei weißhütigen ($N = 652$) und nicht weißhütigen ($N = 8$) Patienten hin.

Bei den nicht weißhäutigen Patienten handelte es sich um 5 Dunkelhäutige oder Afroamerikaner und 3 gebürtige Hawaiianer oder Bewohner anderer Pazifikinseln.

Die ethnische Abstammung hatte bei weißhäutigen (N = 670) und nicht weißhäutigen Patienten (N = 41) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von D-IVA, wie eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte. Bei den nicht weißhäutigen Patienten handelte es sich um 18 Dunkelhäutige oder Afroamerikaner, 2 Asiaten, 3 Patienten mit multipler ethnischer Abstammung, 1 Patient mit einem anderen ethnischen Hintergrund und 17 Patienten, die nicht erfasst wurden.

Geschlecht

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die Bioverfügbarkeit von VNZ (433 Männer im Vergleich zu 275 Frauen), TEZ und D-IVA.

Ältere Patienten

Die klinischen Studien mit D-IVA/TEZ/VNZ schlossen 2 CF-Patienten ab 65 Jahren ein. Diese Patientenzahl reicht nicht aus, um festzustellen, ob sie anders auf die Behandlung ansprechen als jüngere CF-Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche mit CF im Alter von 6 bis unter 18 Jahren

Die in Phase-III-Studien beobachtete Bioverfügbarkeit von VNZ, TEZ und D-IVA, die mit Hilfe einer populationspharmakokinetischen Analyse ermittelt wurde, ist in Tabelle 8 nach Altersgruppen zusammengestellt. Die Bioverfügbarkeit von VNZ, TEZ und D-IVA bei Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren liegt in dem bei erwachsenen CF-Patienten beobachteten Bereich.

Tabelle 8: Mittlere (SD) Bioverfügbarkeit von Vanzacaftor, Tezacaftor und Deutivacaftor nach Altersgruppe						
Altersgruppe	Körpergewicht	Dosis	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 bis < 12 Jahre	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg 1 x tgl./ TEZ 60 mg 1 x tgl./ D-IVA 150 mg 1 x tgl.	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg 1 x tgl./ TEZ 100 mg 1 x tgl./ D-IVA 250 mg 1 x tgl.	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 bis < 18 Jahre	- (N = 66)	VNZ 20 mg 1 x tgl./ TEZ 100 mg 1 x tgl./ D-IVA 250 mg 1 x tgl.	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 Jahre	- (N = 414)	VNZ 20 mg 1 x tgl./ TEZ 100 mg 1 x tgl./ D-IVA 250 mg 1 x tgl.	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)

SD: Standardabweichung; AUC_{0-24h}: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vanzacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilität und Trächtigkeit

VNZ war in Dosen von 10 mg/kg/Tag bei Ratten und in Dosen von 40 mg/kg/Tag bei Kaninchen nicht teratogen (etwa das 30- bzw. 22-Fache der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis [MRHD]), basierend auf den AUCs von VNZ).

VNZ hatte in oralen Dosen von bis zu 12,5 mg/kg/Tag bei männlichen Ratten und in Dosen von 10 mg/kg/Tag bei weiblichen Ratten (etwa das 19-Fache der MRHD bei männlichen Tieren und das 30-Fache der MRHD bei weiblichen Tieren, basierend auf der AUC von Vanzacaftor) keine Auswirkungen auf die Fertilität und die frühembryonale Entwicklung. Bei trächtigen Ratten wurde eine Plazentagängigkeit von VNZ beobachtet.

Tezacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei trächtigen Ratten wurde eine Plazentagängigkeit von TEZ beobachtet.

Studien zur Toxizität bei juvenilen Ratten, die vom 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt (*postnatal day*, PND 7 bis 35) exponiert wurden, zeigten auch bei niedrigen Dosen Mortalität und moribunde Zustände. Die Befunde waren dosisabhängig und im Allgemeinen schwerwiegender, wenn die Gabe von Tezacaftor zu einem früheren Zeitpunkt nach der Geburt begonnen wurde. Bei der Exposition von Ratten ab dem 21. bis zum 49. Tag nach der Geburt (PND 21 bis 49) zeigte sich auch bei der höchsten Dosis, die etwa dem Zweifachen der für den Menschen vorgesehenen Dosis entsprach, keine Toxizität. Tezacaftor und sein Metabolit M1-TEZ sind Substrate für P-Glykoprotein. Eine geringere P-Glykoprotein-Aktivität im Gehirn bei jüngeren Ratten führte zu höheren Konzentrationen von Tezacaftor und M1-TEZ im Gehirn. Diese Ergebnisse sind für die Anwendung in der pädiatrischen Population im Alter ab 6 Jahren vermutlich nicht relevant, da die Expressionslevel von P-Glykoprotein bei dieser Population denen von Erwachsenen entsprechen.

Fertilität und Trächtigkeit

TEZ hatte in oralen Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag bei männlichen Ratten und in Dosen von 100 mg/kg/Tag bei weiblichen Ratten (etwa das 3-Fache der MRHD bei männlichen Tieren und das 3-Fache der MRHD bei weiblichen Tieren basierend auf der AUC von Tezacaftor) keine Auswirkungen auf die Fertilität und die frühembryonale Entwicklung.

Deutivacaftor

D-IVA ist ein deuteriertes Isotopolog von IVA, deren Toxizitätsprofile anhand einer 13-wöchigen Toxizitätsstudie an Ratten miteinander verglichen wurden. Es wurden keine weiteren Toxizitätsstudien zu D-IVA durchgeführt, da die aus Studien mit IVA vorliegenden Toxizitätsdaten als ausreichend für den Nachweis des Toxizitätsprofils von D-IVA eingestuft wurden.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten wie bei IVA keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilität und Trächtigkeit (IVA)

Der NOAEL-Wert (*No Observed Adverse Effect Level*) für Fertilitätsbefunde betrug bei männlichen Ratten 100 mg/kg/Tag (das 8-Fache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von IVA und seinen Metaboliten) und bei weiblichen Ratten 100 mg/kg/Tag (das 5-Fache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von IVA und seinen Metaboliten).

In der prä- und postnatalen Studie reduzierte IVA die Überlebens- und Laktationsindizes und führte zu einer Verringerung des Körpergewichts bei den Nachkommen. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungtiere liegt bei einer Expositionshöhe, die etwa dem 5-Fachen der systemischen Exposition von IVA und seinen Metaboliten bei Erwachsenen bei der MRHD entspricht. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde eine Plazentagängigkeit von IVA beobachtet.

Studien an juvenilen Tieren

Bei juvenilen Ratten, die vom 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit IVA-Dosen von 10 mg/kg/Tag und höher (dem 0,3-Fachen der MRHD auf der Grundlage der systemischen Bioverfügbarkeit von IVA und dessen Metaboliten) behandelt worden waren, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit mit IVA behandelt wurden, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer gewissen IVA-Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten sowie bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit IVA behandelt wurden, nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

Kombinationsstudien zur Toxizität nach wiederholter Gabe an Ratten, die eine gleichzeitige Verabreichung von VNZ, TEZ und D-IVA beinhalteten, um das Potenzial für eine additive und/oder synergistische Toxizität zu untersuchen, ergaben keine unerwarteten Toxizitäten oder Interaktionen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium (E468)
Hypromellose (E464)
Hypromelloseacetatsuccinat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Natriumdodecylsulfat (E487)

Filmüberzug

Karmin (E120)
Brillantblau FCF Aluminiumlake (E133)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Hypromellose (E464)
Eisen(III)-oxid (E172)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Thermoform-Blister, bestehend aus PCTFE (Poly(chlortrifluorethylen)-Folie, die auf eine PVC (Polyvinylchlorid)-Folie laminiert und mit einer Blisterfolie (Aluminium) versiegelt ist.

Packungsgrößen

Deutivacaftor 125 mg/Tezacaftor 50 mg/Vanzacaftor 10 mg Filmtabletten

Alyftrek-Packung mit 56 Tabletten (4 Blisterkarten mit jeweils 14 Tabletten)

Deutivacaftor 50 mg/Tezacaftor 20 mg/Vanzacaftor 4 mg Filmtabletten

Alyftrek-Packung mit 84 Tabletten (4 Blisterkarten mit jeweils 21 Tabletten)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1943/001

EU/1/25/1943/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

<

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p>Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post authorisation efficacy study (PAES)](VX24-121-107): Zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei der Behandlung von zystischer Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen (<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>) aufweisen, einschließlich Patienten mit zwei Nicht-<i>F508del</i>-Mutationen (z. B. <i>N1303K</i>, nicht-kanonischen Spleißmutationen und durch FRT-Daten unterstützte Mutationen) soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine nichtinterventionelle Prüfung auf der Grundlage von Daten aus einem Patientenregister nach einem vereinbarten Protokoll durchführen und die Ergebnisse dieser Prüfung vorlegen.</p>	<p>Abschlussbericht der Prüfung Dezember 2030</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Filmtabletten
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 125 mg Deutivacaftor, 50 mg Tezacaftor und Vanzacaftor-Calcium-Dihydrat entsprechend 10 mg Vanzacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden.

Die Tabletten sind mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Es sind einmal täglich zwei Tabletten einzunehmen.

Hier öffnen

Zum Schließen Lasche unten einführen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1943/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERKARTE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Tabletten
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Filmtabletten
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Deutivacaftor, 20 mg Tezacaftor und Vanzacaftor-Calcium-Dihydrat entsprechend 4 mg Vanzacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden.

Die Tabletten sind mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Es sind einmal täglich drei Tabletten einzunehmen.

Hier öffnen

Zum Schließen Lasche unten einführen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1943/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERKARTE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg
Tabletten
Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Filmtabletten Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Filmtabletten Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Alyftrek und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Alyftrek beachten?
3. Wie ist Alyftrek einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Alyftrek aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Alyftrek und wofür wird es angewendet?

Alyftrek ist eine Tablette, die drei Wirkstoffe enthält: Deutivacaftor, Tezacaftor und Vanzacaftor.

Alyftrek ist für Patienten ab 6 Jahren mit CF und mindestens einer Mutation im *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)-Gen, die auf Alyftrek anspricht, vorgesehen. Zystische Fibrose (CF) ist eine erbliche Erkrankung, die zu einer Verstopfung der Lunge und des Verdauungstrakts durch zähen, klebrigen Schleim führen kann. Alyftrek ist als Langzeitbehandlung gedacht.

Alyftrek wirkt auf ein Eiweiß, das als CFTR bezeichnet wird. Dieses Eiweiß ist bei Menschen mit CF geschädigt, da sie eine Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen. Vanzacaftor und Tezacaftor erhöhen die Menge des CFTR-Eiweißes an der Zelloberfläche, während Deutivacaftor die Funktion dieses Eiweißes verbessert.

Alyftrek erleichtert Ihre Atmung, indem es Ihre Lungenfunktion verbessert. Sie werden unter Umständen auch feststellen, dass Sie nicht mehr so häufig krank werden oder dass Sie leichter an Gewicht zunehmen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Alyftrek beachten?

Alyftrek darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Deutivacaftor, Tezacaftor, Vanzacaftor oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn dies auf Sie zutrifft, und nehmen Sie die Tabletten nicht ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- **Bei Patienten mit und ohne bereits bestehender Lebererkrankung**, die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor einnahmen, ein Arzneimittel, welches die gleichen oder ähnliche Bestandteile enthält wie Alyftrek, wurde über **Leberschädigung und eine Verschlechterung der Leberfunktion berichtet**. Die Verschlechterung der Leberfunktion kann schwerwiegend sein und möglicherweise eine Lebertransplantation erfordern.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Leberprobleme haben** oder in der Vergangenheit hatten.

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Alyftrek einige **Blutuntersuchungen vornehmen, um Ihre Leberfunktion zu kontrollieren**, insbesondere dann, wenn die Ergebnisse von Blutuntersuchungen in der Vergangenheit erhöhte Leberenzymwerte bei Ihnen gezeigt haben. Erhöhte Leberenzymwerte im Blut sind bei Patienten mit CF und bei der Einnahme von Alyftrek verbreitet.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Symptomen kommt, die auf Leberprobleme hindeuten. Abschnitt 4 enthält eine Liste der Symptome.

Bei Patienten, die Alyftrek einnehmen, wurde über Depressionen und Angstzustände berichtet. Bei einigen Patienten, die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor einnahmen, ein Arzneimittel, welches die gleichen oder ähnliche Bestandteile enthält wie Alyftrek, wurde über Verhaltensveränderungen und Schlaflosigkeit berichtet.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen (oder bei einer anderen Person, die dieses Arzneimittel einnimmt) eines der folgenden Symptome auftritt, die Anzeichen für eine Depression oder andere psychiatrische Erkrankungen sein können: niedergeschlagene oder veränderte Stimmung, Angstzustände, Gefühle emotionalen Unbehagens oder Gedanken, sich selbst zu verletzen oder zu töten, Schlafstörungen und/oder anormales Verhalten (siehe Abschnitt 4).

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Nierenprobleme haben** oder in der Vergangenheit hatten.
- **Wenn Sie zwei Klasse-I-Mutationen** (Mutationen, die bekanntermaßen kein CFTR-Eiweiß bilden) **aufweisen**, sollten Sie Alyftrek nicht einnehmen, denn es ist dann nicht zu erwarten, dass Sie auf dieses Arzneimittel ansprechen.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor Sie die Behandlung mit Alyftrek beginnen, wenn Sie eine **Organtransplantation** erhalten haben.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schon einmal ein anderes Arzneimittel mit Tezacaftor oder Ivacaftor eingenommen haben und dieses wegen Nebenwirkungen vorübergehend oder dauerhaft absetzen mussten**. Es kann sein, dass Ihr Arzt Sie häufiger sehen möchte.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel** (zur Schwangerschaftsverhütung) **anwenden** – beispielsweise wenn Sie als Frau die Pille einnehmen. Dies kann bedeuten, dass Sie während der Einnahme von Alyftrek leichter einen Hautausschlag bekommen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Alyftrek einen Hautausschlag bekommen.
- **Ihr Arzt kann** vor und während der Behandlung mit Alyftrek **Augenuntersuchungen durchführen**. Bei einigen Kindern und Jugendlichen, die Ivacaftor erhielten, einen ähnlichen Wirkstoff wie Deutivacaftor, das ein Bestandteil von Alyftrek ist, trat eine Linsentrübung (Katarakt) auf, die jedoch keine Auswirkung auf das Sehvermögen hatte.

Kinder unter 6 Jahren

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern unter 6 Jahren an, weil nicht bekannt ist, ob Alyftrek in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Einnahme von Alyftrek zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Manche Arzneimittel können die Wirkung von Alyftrek beeinflussen oder das Auftreten von Nebenwirkungen wahrscheinlicher machen. Informieren Sie Ihren Arzt vor allem dann, wenn Sie eines der nachfolgend aufgeführten Arzneimittel einnehmen/anwenden. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden, muss Ihr Arzt unter Umständen die Dosis eines dieser Arzneimittel anpassen.

- **Antimykotische Arzneimittel** (zur Behandlung von Pilzinfektionen). Dazu zählen Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol und Voriconazol.
- **Antibiotika** (zur Behandlung bakterieller Infektionen). Dazu zählen Clarithromycin, Erythromycin, Rifampicin, Rifabutin und Telithromycin.
- **Antiepileptika** (zur Behandlung von epileptischen Anfällen). Dazu zählen Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin.
- **Pflanzliche Arzneimittel**. Dazu gehört Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).
- **Immunsuppressiva** (die nach einer Organtransplantation angewendet werden). Dazu zählen Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus.
- **Herzglykoside** (zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen). Dazu gehört Digoxin.
- **Antikoagulantien** (zur Verhinderung von Blutgerinnseln). Dazu gehört Warfarin.
- **Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes**. Dazu zählen Glimepirid und Glipizid.
- **Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks**. Dazu gehört Verapamil.

Einnahme von Alyftrek zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Verzichten Sie während der Behandlung auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, da sie die Nebenwirkungen von Alyftrek verstärken können, indem sie die Menge von Alyftrek in Ihrem Körper erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, **fragen Sie** vor der Einnahme dieses Arzneimittels **Ihren Arzt um Rat**.

- **Schwangerschaft:** Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, was für Sie und Ihr Kind am besten ist.
- **Stillzeit:** Tezacaftor wurde bei gestillten Säuglingen nachgewiesen. Es liegen keine ausreichenden Informationen vor, um zu beurteilen, ob Vanzacaftor oder Deutivacaftor in die Muttermilch übergehen. Ivacaftor wurde jedoch bei gestillten Säuglingen nachgewiesen. Ihr Arzt wird den Nutzen des Stillens für Ihr Baby und den Nutzen der Therapie für Sie berücksichtigen und Ihnen helfen zu entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Therapie abgebrochen werden soll.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Alyftrek kann Schwindelgefühl hervorrufen. Wenn Ihnen schwindelig ist, führen Sie kein Fahrzeug, fahren Sie nicht Fahrrad und bedienen Sie keine Maschinen.

Alyftrek enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Alyftrek einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Alyftrek Tabletten gibt es in zwei verschiedenen Stärken. Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Empfohlene Dosis bei Patienten ab 6 Jahren:

Körpergewicht	Dosis pro Tag	Tablettenstärke
Unter 40 kg	Drei runde Tabletten einmal täglich	Deutivacaftor 50 mg / Tezacaftor 20 mg / Vanzacaftor 4 mg
Ab 40 kg	Zwei kapselförmige Tabletten einmal täglich	Deutivacaftor 125 mg / Tezacaftor 50 mg / Vanzacaftor 10 mg

Nehmen Sie die Alyftrek-Tabletten zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit ein. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete oder Eier enthaltende Mahlzeiten. Beispiele für andere fetthaltige Nahrungsmittel sind:

- Käse, Vollmilch, Vollmilchprodukte, Joghurt, Schokolade
- Fleisch, öliger Fisch
- Avocados, Hummus, Sojaprodukte (Tofu)
- Nüsse, fetthaltige Snackriegel oder Getränke

Meiden Sie während der Einnahme von Alyftrek Lebensmittel und Getränke, die Grapefruit enthalten. Siehe *Einnahme von Alyftrek zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken* in Abschnitt 2 für nähere Einzelheiten.

Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden.

Nehmen Sie die Tabletten jeden Tag zu etwa der gleichen Zeit ein. Die Tabletten sind zum Einnehmen.

Sie müssen weiterhin alle anderen Arzneimittel anwenden, die Sie bisher angewendet haben, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, bestimmte Arzneimittel abzusetzen.

Wenn Sie mittelschwere Leberprobleme haben, wird die Anwendung dieses Arzneimittels nicht empfohlen, aber Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen können oder nicht.

Wenn Sie schwere Leberprobleme haben, sollten Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Siehe auch *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen* in Abschnitt 2.

Wenn Sie eine größere Menge von Alyftrek eingenommen haben, als Sie sollten Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten Ihr Arzneimittel und diese Packungsbeilage nach Möglichkeit mitnehmen. Es kann bei Ihnen zu Nebenwirkungen kommen, einschließlich der in Abschnitt 4 weiter unten genannten.

Wenn Sie die Einnahme von Alyftrek vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, stellen Sie fest, wie viel Zeit seit der versäumten Dosis vergangen ist.

- Wenn seit dem versäumten Einnahmezeitpunkt **weniger als 6 Stunden** vergangen sind, nehmen Sie die versäumten Tabletten so bald wie möglich ein. Danach kehren Sie wieder zu Ihrem gewohnten Einnahmeschema zurück.
- Wenn seit der versäumten Dosis **mehr als 6 Stunden** vergangen sind, lassen Sie die versäumte Dosis aus und setzen Sie die Einnahme am nächsten Tag nach dem ursprünglichen Einnahmeschema fort.

Nehmen Sie **nicht** die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Alyftrek abbrechen

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Alyftrek einnehmen müssen. Es ist wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel regelmäßig einnehmen. Nehmen Sie keine Änderungen vor, sofern Ihr Arzt es Ihnen nicht ausdrücklich gesagt hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Anzeichen für mögliche Leberprobleme

Erhöhte Leberenzymwerte im Blut sind bei Patienten mit CF und bei der Einnahme von Alyftrek verbreitet. Die folgenden Symptome können auf mögliche Leberprobleme hinweisen:

- Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch
- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit oder Erbrechen
- Dunkler Urin

Depressionen. Anzeichen dafür sind eine niedergeschlagene oder veränderte Stimmung, Angstzustände, Gefühle emotionalen Unbehagens.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

Sonstige Nebenwirkungen

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Leberenzymwerte (Anzeichen für eine Leberbelastung)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Verstopfte Nase
- Infektion der oberen Atemwege (Nase und Rachen)
- Grippe (Influenza)
- Rachenrötung oder Halsschmerzen (oropharyngeale Schmerzen)
- Schwindelgefühl
- Bakterien im Auswurf

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Depressionen
- Hautausschlag
- Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte (Anzeichen von Muskelabbau) bei Blutuntersuchungen
- Angstzustände
- Laufende Nase (Rhinitis)
- Ohrenschmerzen
- Beschwerden in den Ohren
- Rachenrötung (pharyngeales Erythem)
- Ohrenklingeln oder Ohrgeräusche (Tinnitus)
- Vermehrte Blutfüllung des Trommelfells, die zur Rötung und Entzündung des Trommelfells führen kann (Hyperämie des Trommelfells)

- Nervenstörung im Innenohr, die zu Hör- und Gleichgewichtsstörungen führt (vestibuläre Störung)
- Probleme mit den Nebenhöhlen (verstopfte Nebenhöhlen)
- Übelkeit
- Schwellungen in der Brust

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Brustentzündung
- Verstopfte Ohren
- Brustvergrößerung bei Männern (Gynäkomastie)
- Veränderungen der Brustwarzen
- Schmerzende Brustwarzen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Alyftrek aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Alyftrek enthält

- Die Wirkstoffe sind Deutivacaftor, Tezacaftor und Vanzacaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Deutivacaftor, 20 mg Tezacaftor und Vanzacaftor-Calcium-Dihydrat entsprechend 4 mg Vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 125 mg Deutivacaftor, 50 mg Tezacaftor und Vanzacaftor-Calcium-Dihydrat entsprechend 10 mg Vanzacaftor.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium (E468), Hypromellose (E464), Hypromelloseacetatsuccinat, Magnesiumstearat (E470b), mikrokristalline Cellulose (E460(i)) und Natriumdodecylsulfat (E487).

- Filmüberzug: Karmin (E120), Brillantblau FCF Aluminiumlake (E133), Hydroxypropylcellulose (E463), Hypromellose (E464), Eisen(III)-oxid (E172), Talkum (E553b) and Titandioxid (E171).

Siehe Ende von Abschnitt 2 für wichtige Informationen zum Inhalt von Alyftrek.

Wie Alyftrek aussieht und Inhalt der Packung

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg Filmtabletten sind violette, runde Tabletten mit der Prägung „V4“ auf der einen Seite und auf der anderen Seite ohne Prägung.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg Filmtabletten sind violette, kapselförmige Tabletten mit der Prägung „V10“ auf der einen Seite und auf der anderen Seite ohne Prägung.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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/Тlf/Сími/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/en> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.