

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg deutivakaftoria (deutivacaftor), 20 mg tetsakaftoria (tezacaftor) sekä vantsakaftorikalsiumdihydraattia määrän, joka vastaa 4 mg:aa vantsakaftoria (vanzacaftor).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 125 mg deutivakaftoria (deutivacaftor), 50 mg tetsakaftoria (tezacaftor) sekä vantsakaftorikalsiumdihydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa vantsakaftoria (vanzacaftor).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Violetti, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”V4”, eikä mitään merkintää toisella puolella (halkaisija 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Violetti, kapselinmuotoinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”V10”, eikä mitään merkintää toisella puolella (15 mm × 7 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Alyftrek-tabletit on tarkoitettu kystisen fibroosin hoitoon vähintään 6-vuotiaille potilaille, joilla on vähintään yksi ei-luokan I *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) -geenin mutaatio (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Alyftrek-valmistetta saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta kystisen fibroosin hoidosta. Jos kystistä fibroosia sairastavan potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, vähintään yhden kliinisten ja/tai *in vitro* -tietojen perusteella hoitoon reagoivan *CFTR*-mutaation olemassaolo on vahvistettava (käyttämällä tarkkaa ja validoitua genotyyppitysmenetelmää) (ks. kohta 5.1). Alyftrek-valmistetta saa

käyttää vain potilaille, joilla on todettu kystinen fibroosi. Kystisen fibroosin diagnoosi on tehtävä diagnostisten suositusten ja kliinisen arvioinnin perusteella.

On olemassa pieni määrä kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joilla on mutaatioita, joita ei ole lueteltu taulukossa 4 ja jotka voivat reagoida hoitoon. Näissä tapauksissa hoitoa voidaan harkita, kun lääkärin mielestä mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin mahdolliset riskit, ja hoitoa valvotaan tarkasti. Tämä sulkee pois kystistä fibroosia sairastavat potilaat, joilla on kaksi luokan I (nolla) - mutaatiota (mutaatioita, joiden ei tiedetä tuottavan CFTR-proteiinia), koska heidän ei odoteta reagoivan moduloivaan hoitoon (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 5.1).

Annostus

Transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) ja kokonaisbilirubiinin seuranta suositellaan kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista, 3 kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen. Potilaille, joilla on aikaisemmin ollut maksasairaus tai joiden transaminaasiarvot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava tiheämpää seuranta (ks. kohta 4.4).

Aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden pediatrien potilaiden annostuksessa on noudatettava taulukon 1 ohjeita.

Taulukko 1: Suositeltu annostus vähintään 6-vuotiaille kystistä fibroosia sairastaville potilaille		
Ikä	Paino	Vuorokausiannos (kerran vuorokaudessa)
≥ 6 vuotta	< 40 kg	Kolme tablettia, joissa kussakin 50 mg deutivakaftoria/20 mg tetsakaftoria/4 mg vantsakaftoria
	≥ 40 kg	Kaksi tablettia, joissa kussakin 125 mg deutivakaftoria/50 mg tetsakaftoria/10 mg vantsakaftoria

Kukin annos on otettava kokonaisuudessaan rasvapitoisen ruoan kanssa kerran vuorokaudessa suurin piirtein samaan kellonaikaan (ks. Antotapa).

Annoksen unohtuminen

Jos annoksen unohtamisesta on kulunut enintään 6 tuntia, potilaan tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian ja jatkaa hoitoa seuraavana päivänä alkuperäisen aikataulun mukaisesti.

Jos annoksen unohtamisesta on kulunut yli 6 tuntia, potilaan tulee jättää unohtunut annos väliin ja jatkaa hoitoa seuraavana päivänä alkuperäisen aikataulun mukaisesti.

CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö

Samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien (esim. flukonatsoli, erytromysiini, verapamiili) tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) kanssa annosta tulee pienentää taulukon 2 suositusten mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Taulukko 2: Annosaikataulu samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa			
Ikä	Paino	Kohtalaiset CYP3A:n estäjät	Voimakkaat CYP3A:n estäjät
≥ 6 vuotta	< 40 kg	Kaksi tablettia, joissa kussakin 50 mg deutivakaftoria/20 mg tetsakaftoria/4 mg vantsakaftoria, joka toinen päivä	Kaksi tablettia, joissa kussakin 50 mg deutivakaftoria/20 mg tetsakaftoria/4 mg vantsakaftoria, kerran viikossa
	≥ 40 kg	Yksi tabletti, jossa 125 mg deutivakaftoria/50 mg tetsakaftoria/10 mg vantsakaftoria, joka toinen päivä	Yksi tabletti, jossa 125 mg deutivakaftoria/50 mg tetsakaftoria/10 mg vantsakaftoria, kerran viikossa

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista iäkkäille potilaille ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A)

Annoksen muuttamista ei suositella. Maksan toimintakoearvoja on seurattava tiiviisti (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B)

Käyttöä ei suositella. D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen käyttöä saa harkita vain, jos sille on selvä lääketieteellinen tarve ja hoidon hyödyt katsotaan riskejä suuremmiksi. Jos hoitoa annetaan, annoksen muuttamista ei suositella. Maksan toimintakoearvoja on seurattava tiiviisti (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C)

Valmistetta ei pidä käyttää (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole kokemusta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Kliinisistä tutkimuksista peräisin olevia tietoja ei ole saatavilla. D-IVA/TEZ/VNZ-valmistetta ei saa käyttää alle 1-vuotiaille lapsille, koska tetsakaftorilla tehdyissä tutkimuksissa nuorilla rotilla on havaittu turvallisuuteen liittyviä löydöksiä (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Suun kautta. Kystistä fibroosia sairastavia potilaita on neuvottava nielaisemaan tabletit kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella, murskata tai halkaista ennen nielemistä, sillä muita antotapoja koskevia kliinisiä tietoja ei tällä hetkellä ole saatavilla.

Tabletit tulee ottaa rasvapitoisen ruoan kanssa. Rasvapitoisia aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistuksessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunaa, juustoa, pähkinää, täysmaitoa tai lihaa (ks. kohta 5.2).

Greippiä sisältäviä ruokia ja juomia on vältettävä hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Transaminaasiarvojen nousu ja maksavaurio

Elinsiirtoon johtaneita maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana potilailla, joilla on tai ei ole ollut ennestään pitkälle edennyttä maksasairautta ja jotka ovat saaneet eleksakaftoria, tetsakaftoria ja ivakaftoria sisältävää lääkevalmistetta eli lääkevalmistetta, joka sisältää yhtä samaa (tetsakaftori) ja yhtä samankaltaista (ivakaftori) vaikuttavaa ainetta kuin Alyftrek. Transaminaasiarvojen nousua esiintyy yleisesti kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, ja sitä on havaittu joillakin kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet deutivakaftoria, tetsakaftoria ja vantsakaftoria (D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmää) (ks. kohta 4.8). Potilailla, jotka ovat käyttäneet IVA/TEZ/ELX-yhdistelmää IVA:n kanssa, transaminaasiarvojen nousuihin on joskus liittynyt kokonaisbilirubiiniarvojen samanaikainen nousu. Transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) ja kokonaisbilirubiinin seuranta suositellaan kaikille kystistä fibroosia sairastaville potilaille ennen hoidon aloittamista, 3 kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen. Kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla on aikaisemmin ollut maksasairaus tai joiden transaminaasiarvot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava tiheämpää seuranta.

Hoito on keskeytettävä ja seerumin transaminaasiarvot ja kokonaisbilirubiiniarvo on mitattava viipymättä, jos potilaalle kehittyy maksavaurioon viittaavia kliinisiä merkkejä tai oireita (esim. keltaisuus ja/tai tumma virtsa, selittämätön pahoinvointi tai oksentelu, oikeanpuoleinen ylävatsakipu tai ruokahaluttomuus). Lääkkeen anto on keskeytettävä, jos ALAT tai ASAT on $> 5 \times$ viitealueen yläraja (ULN) tai ALAT tai ASAT on $> 3 \times$ ULN ja bilirubiini on $> 2 \times$ ULN. Laboratorioarvoja on seurattava tiiviisti, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Kun laboratorioarvot ovat palautuneet normaalille tasolle, hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2). Jos hoito aloitetaan uudelleen keskeytyksen jälkeen, potilasta on seurattava huolellisesti.

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmää on käytettävä varoen kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla on ennestään pitkälle edennyt maksasairaus (esim. kirroosi, portilaskimon hypertensio), ja vain silloin, jos hoidon hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Potilaat, jotka lopettivat tai keskeyttivät tetsakaftoria tai ivakaftoria sisältävän lääkevalmisteen käytön haittavaikutusten takia

D-IVA/TEZ/VNZ-valmistetta koskevia turvallisuustietoja ei ole saatavilla potilaista, jotka ovat aiemmin lopettaneet tai keskeyttäneet tetsakaftoria tai ivakaftoria sisältävän lääkevalmisteen käytön haittavaikutusten takia. Hyödyt ja riskit on arvioitava, ennen kuin D-IVA/TEZ/VNZ-valmistetta annetaan näille potilaille. Jos D-IVA/TEZ/VNZ-valmistetta annetaan näille potilaille, heitä on seurattava huolellisesti kliinisen tarpeen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Hoitoa ei suositella keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän käyttöä kystistä fibroosia ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille saa harkita vain, jos sille on selvä lääketieteellinen tarve ja hoidon hyödyt katsotaan riskejä suuremmiksi. Jos hoitoa annetaan, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

D-IVA/TEZ/VNZ-hoitoa ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Masennus ja muut psyykkiset häiriöt

D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu masennusta ja ahdistuneisuutta. Käyttäytymisen muutoksia ja unettomuutta on raportoitu potilailla, jotka ovat ottaneet eleksakaftoria, tetsakaftoria ja ivakaftoria sisältävää lääkevalmistetta, joka sisältää yhtä samaa (tetsakaftori) ja yhtä samankaltaista (ivakaftori) vaikuttavaa ainetta kuin Alyftrek.

Joissakin tapauksissa oireiden raportoitiin lievenneen hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaita (ja hoitajia) on neuvottava kiinnittämään huomiota masentuneisuuteen, itsemurha-ajatuksiin, unihäiriöihin tai epätavallisiin muutoksiin käyttäytymisessä sekä ilmoittamaan lääkärille, jos näitä oireita ilmenee (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Kystistä fibroosia ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa / loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden D-IVA/TEZ/VNZ-hoidosta ei ole kokemusta, joten varovaisuutta suositellaan tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Mutaatiot, jotka todennäköisesti eivät reagoi moduloivaan hoitoon

Potilaiden, joiden genotyyppissä on kaksi *CFTR*-mutaatiota, joiden ei tiedetä tuottavan *CFTR*-proteiinia (eli kaksi luokan I mutaatiota), ei odoteta reagoivan hoitoon.

Kliiniset tutkimukset, joissa verrataan D-IVA/TEZ/VNZ-valmistetta TEZ/IVA-valmisteeseen tai IVA-valmisteeseen

Sellaista kliinistä tutkimusta ei ole suoritettu, jossa suoraan verrattaisiin D-IVA/TEZ/VNZ-valmistetta TEZ/IVA-valmisteeseen tai IVA-valmisteeseen potilailla, joilla ei ole *F508del*-variantteja.

Elinsiirron jälkeen

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmää ei ole tutkittu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joille on tehty elinsiirto. Siksi käyttöä elinsiirtopotilaille ei suositella. Jos hoitoa annetaan, katso yhteisvaikutukset yleisesti käytettyjen immunosuppressanttien kanssa kohdasta 4.5.

Ihottumatapahtumat

Ihottumatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi naisilla kuin miehillä, etenkin naisilla, jotka käyttivät hormonaalisia ehkäisyvalmisteita. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden osuutta ihottumien esiintymiseen ei voida sulkea pois. Jos hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävälle, kystistä fibroosia sairastavalle potilaalle ilmaantuu ihottumaa, on harkittava D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmähoidon sekä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön keskeyttämistä. Ihottuman hävittyä tulee harkita, onko D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmähoidon jatkaminen ilman hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöä asianmukaista. Jos ihottuma ei uusiudu, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön jatkamista voidaan harkita (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Läkkäät

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmällä tehtyihin klinisiin tutkimuksiin ei osallistunut riittävästi vähintään 65-vuotiaita kystistä fibroosia sairastavia potilaita sen selvittämiseksi, onko vaste näillä potilailla erilainen kuin nuoremmilla aikuisilla. Annossuosituksot perustuvat tetsakaftori-ivakaftorin (TEZ/IVA) ja ivakaftorin (IVA) yhdistelmällä ja pelkällä ivakaftorilla (IVA) tehdyistä tutkimuksista saatun farmakokineettiseen profiiliin ja tietoihin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A:n indusoiijat

Altistuksen vantsakaftorille (VNZ), tetsakaftorille (TEZ) ja deutivakaftorille (D-IVA) odotetaan pienentyvän samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n indusoiijien kanssa, jolloin D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen teho saattaa heikentyä. Siksi samanaikaista käyttöä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n indusoiijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n estäjät

VNZ-, TEZ- ja D-IVA-altistukset lisääntyvät samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa. Siksi D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen annosta tulee pienentää samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Kaihi

Ei-synnyinäistä silmän mykiön samentumista ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on raportoitu alle 18-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet ivakaftoria (IVA) sisältäviä hoitoja. Vaikka joissakin tapauksissa oli olemassa muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), mahdollista IVA-hoidon aiheuttamaa riskiä ei voida sulkea pois. D-IVA on IVA:n deuterioitu isotopologi, joten lähtötilanteen silmätutkimuksia ja seurantatutkimuksia suositellaan alle 18-vuotiaille kystistä fibroosia sairastaville potilaille, jotka aloittavat D-IVA/TEZ/VNZ-hoidon (ks. kohta 5.3).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän farmakokinetiikkaan vaikuttavat lääkevalmisteet

CYP3A:n indusoiijat

VNZ, TEZ ja D-IVA ovat CYP3A:n substraatteja. VNZ ja D-IVA ovat CYP3A:n herkkiä substraatteja. Altistus saattaa pienentyä samanaikaisessa käytössä CYP3A:n indusoiijien kanssa, jolloin D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän teho saattaa heikentyä. Samanaikaista käyttöä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n indusoiijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Kohtalaisia tai voimakkaita CYP3A:n indusoijia ovat muun muassa:

- rifampisiini, rifabutiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) ja efavirensi.

CYP3A:n estäjät

Samanaikainen anto itrakonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n estäjä, suurensi VNZ:n AUC-arvoa 10,5-kertaisesti, TEZ:n AUC-arvoa 4,0–4,5-kertaisesti ja D-IVA:n AUC-arvoa 11,1-kertaisesti. D-IVA/TEZ/VNZ-annosta tulee pienentää samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Voimakkaita CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli
- telitromysiini ja klaritromysiini.

Simulaatiot osoittivat, että samanaikainen anto kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa saattaa suurentaa VNZ:n AUC-arvoa noin 2,4–3,9-kertaisesti, TEZ:n AUC-arvoa 2,1-kertaisesti ja D-IVA:n AUC-arvoa 2,9–4,8-kertaisesti. D-IVA/TEZ/VNZ-annosta tulee pienentää samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kohtalaisia CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa:

- flukonatsoli
- erytromysiini
- verapamiili.

Greippimehu sisältää yhtä tai useampaa CYP3A:ta kohtalaisesti estävää ainesosaa ja saattaa siten lisätä VNZ-, TEZ- ja D-IVA-altistusta samanaikaisessa käytössä. Greippiä sisältäviä ruokia ja juomia on vältettävä hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Siprofloksasiini

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän ja siprofloksasiinin samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu. Siprofloksasiinilla ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta TEZ- tai IVA-altistukseen, eikä sillä odoteta olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta VNZ- tai D-IVA-altistukseen. Siksi annoksen muuttaminen ei ole tarpeen D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän ja siprofloksasiinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Lääkevalmisteet, joihin VNZ, TEZ ja D-IVA vaikuttavat

CYP2C9:n substraatit

D-IVA saattaa estää CYP2C9:ää. INR-arvon tarkkailu on siksi suositeltavaa, kun D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmää käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa. Muita lääkevalmisteita, joiden altistusta D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmä saattaa lisätä, ovat glimepiridi ja glipitsidi; näitä lääkevalmisteita tulee käyttää varoen.

Mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän ja P-glykoproteiinin (P-gp) substraattien samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu. Tetsakaftori-ivakaftorin (TEZ/IVA) samanaikainen anto digoksiinin kanssa, joka on herkkä P-gp:n substraatti, suurensi kuitenkin digoksiinin AUC-arvoa 1,3-kertaisesti. D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmä saattaa lisätä systeemistä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat herkkiä P-gp:n substraatteja, jolloin tällaisten lääkevalmisteiden terapeuttinen vaikutus ja haittavaikutukset saattavat voimistua tai pitkittyä. Varovaisuus ja asianmukainen seuranta ovat tarpeen, kun samanaikaisesti käytetään digoksiinia tai muita P-gp:n substraatteja, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, kuten siklosporiinia, everolimuusia, sirolimuusia ja takrolimuusia.

In vitro -tietojen perusteella VNZ, TEZ ja D-IVA eivät todennäköisesti estä OATP1B1:n aktiivisuutta kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina. D-IVA:n ja IVA:n OATP1B1-estovaikutus on samaa luokkaa *in vitro*. TEZ/IVA-yhdistelmän antaminen samanaikaisesti pitavastatiinin kanssa, joka on OATP1B1:n substraatti, ei vaikuttanut pitavastatiinialtistukseen kliinisesti merkityksellisesti.

Rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatit

VNZ ja D-IVA ovat BCRP:n estäjiä *in vitro*. D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen ja BCRP:n substraattien samanaikainen käyttö saattaa lisätä altistusta näille substraateille, mutta aiheesta ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. BCRP:n substraattien samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta ja asianmukaista seurantaa.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu. TEZ:n ja IVA:n yhdistelmää ja pelkkää IVA:ta on tutkittu etinyyliestradioli-noretindroniyhdistelmän kanssa, eikä sillä havaittu olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta altistukseen tälle suun kautta otettavalle ehkäisyvalmisteelle. VNZ, TEZ ja D-IVA eivät todennäköisesti indusoi tai estä CYP3A:n aktiivisuutta *in vitro*. D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän ei odoteta vaikuttavan suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta). Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Alyftrek-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Rajallisten tietojen perusteella TEZ erittyy ihmisillä äidinmaitoon, ja sitä on havaittu hoitoa saaneiden naisten imettämien vauvojen plasmassa. VNZ erittyy imettävien naarasrottien maitoon. D-IVA:n vaikutusta ei ole arvioitu, mutta rajallisten tietojen perusteella IVA erittyy ihmisillä äidinmaitoon, ja sitä on havaittu hoitoa saaneiden naisten imettämien vauvojen plasmassa.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Alyftrek-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

VNZ:n, TEZ:n ja D-IVA:n vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoja. D-IVA:n vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole arvioitu rotilla, mutta IVA vaikutti naaras- ja urosrottien hedelmällisyyteen. VNZ ja TEZ eivät vaikuttaneet hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaaviin indekseihin uros- ja naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmällä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimausta on raportoitu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka saivat TEZ/IVA-yhdistelmää yhdessä IVA:n kanssa tai IVA-monoterapiaa (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes mahdolliset huimausoireet lakkaavat.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia vähintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka saavat Alyftrek-hoitoa, ovat päänsärky (15,8 %) ja ripuli (12,1 %). Kliinisissä tutkimuksissa 3,8 % potilaista lopetti hoidon haittavaikutusten takia. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo (1,5 %) ja suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo (1,3 %).

Yleisimpiä Alyftrek-hoidon aikana esiintyneitä vakavia haittavaikutuksia ovat suurentunut ALAT-arvo (0,4 %) ja suurentunut ASAT-arvo (0,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutukset, joita on todettu seuraavien hoitojen yhteydessä: D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmä, TEZ/IVA-yhdistelmä yhdessä IVA:n kanssa sekä IVA-monoterapia. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n yleisyysluokituksen mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: Lääkkeen haittavaikutukset suositellun termin, ilmaantuvuuden ja yleisyyden mukaan		
Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	hyvin yleinen
	Nasofaryngiitti	hyvin yleinen
	Influenssa*	hyvin yleinen
	Nuha	yleinen
Psykkiset häiriöt	Masennus*	yleinen
	Ahdistuneisuus*	yleinen
Hermosto	Päänsärky*	hyvin yleinen
	Heitehuimaus	hyvin yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvakipu	yleinen
	Epämukava tunne korvassa	yleinen
	Tinnitus	yleinen
	Tärykalvon hyperemia	yleinen
	Korvaperäinen tasapainohäiriö	yleinen
	Korvan tukkoisuus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu	hyvin yleinen
	Nenän tukkoisuus	hyvin yleinen
	Sivuontelon kongestio	yleinen
	Nielun punoitus	yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	hyvin yleinen
	Ripuli*	hyvin yleinen
	Pahoinvointi	yleinen
Maksa ja sappi	Suurentuneet transaminaasiarvot	hyvin yleinen
	Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo*	yleinen
	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo*	yleinen
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma*	yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rinnan kyhmy	yleinen
	Rintatulehdus	melko harvinainen
	Gynekomastia	melko harvinainen
	Nännisairaus	melko harvinainen
	Nännikipu	melko harvinainen

Taulukko 3: Lääkkeen haittavaikutukset suositellun termin, ilmaantuvuuden ja yleisyyden mukaan		
Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys
Tutkimukset	Yskösten bakteerit	hyvin yleinen
	Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus*	yleinen

* Haittavaikutukset havaittu deutiivakaftori-tetsakaftori-vantsakaftoriyhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Suurentuneet transaminaasiarvot

Tutkimuksissa 121-102 ja 121-103 suurimpien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuus D-IVA/TEZ/VNZ-hoitoa saaneilla potilailla oli seuraava: 1,3 %:lla $> 8 \times \text{ULN}$, 2,5 %:lla $> 5 \times \text{ULN}$ ja 6,0 %:lla $> 3 \times \text{ULN}$. Transaminaasiarvojen nousua esiintyi haittavaikutuksena 9,0 %:lla D-IVA/TEZ/VNZ-hoitoa saaneista potilaista. D-IVA/TEZ/VNZ-hoitoa saaneista tutkittavista 1,5 % lopetti hoidon transaminaasiarvojen nousun takia.

Tutkimuksen 121-105 kohortissa B1 6 – < 12 vuoden ikäisillä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla suurimpien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuus oli seuraava: 0 %:lla $> 8 \times \text{ULN}$, 1,3 %:lla $> 5 \times \text{ULN}$ ja 3,8 %:lla $> 3 \times \text{ULN}$.

Ihottumatapahtumat

Tutkimuksissa 121-102 ja 121-103 ihottumatapahtumien (esim. ihottuma, kutiseva ihottuma) ilmaantuvuus oli 11,0 % D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmää saaneilla potilailla. Ihottumatapahtumat olivat vaikeusasteeltaan enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita. Ihottumatapahtumien ilmaantuvuus oli miehillä 9,4 % ja naisilla 13,0 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus

Tutkimuksissa 121-102 ja 121-103 suurempien kreatiinikinaasiarvojen ilmaantuvuus D-IVA/TEZ/VNZ-hoitoa saaneilla potilailla oli 7,9 %:lla $> 5 \times \text{ULN}$. D-IVA/TEZ/VNZ-hoitoa saaneista tutkittavista 0,2 % lopetti hoidon kreatiinikinaasiarvon nousun takia.

Pediatriset potilaat

D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen turvallisuustietoja arvioitiin tutkimuksen 121-105 kohortissa B1 kaikkiaan 78:lla kystistä fibroosia sairastavalla potilaalla, joiden ikä oli 6 – < 12 vuotta. D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen turvallisuustietoja arvioitiin tutkimuksessa 121-102 ja tutkimuksessa 121-103 kaikkiaan 67:llä kystistä fibroosia sairastavalla potilaalla, joiden ikä oli 12 – < 18 vuotta. Turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla on yleisesti ottaen yhdenmukainen aikuisten potilaiden kanssa.

Suurentuneet transaminaasiarvot

Tutkimuksen 121-105 kohortissa B1 6 – < 12 vuoden ikäisillä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla suurimpien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuus oli seuraava: 0,0 %:lla $> 8 \times \text{ULN}$, 1,3 %:lla $> 5 \times \text{ULN}$ ja 3,8 %:lla $> 3 \times \text{ULN}$. Yhdelläkään Alyftrek-hoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt $> 3 \times \text{ULN}$ suurempia transaminaasiarvoja, joihin liittyi kokonaisbilirubiiniarvon nousu tasolle $> 2 \times \text{ULN}$, eikä yksikään näistä potilaista lopettanut hoitoa transaminaasiarvojen nousun vuoksi (ks. kohta 4.4).

Ihottuma

Tutkimuksessa 121-105, joka tehtiin 6 – < 12 vuoden ikäisillä potilailla, neljällä (5,1 %) potilaalla ilmeni vähintään yksi ihottumatapahtuma. Ihottumatapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä. Nämä ihottumat eivät johtaneet hoidon lopettamiseen tai keskeyttämiseen.

Mykiön samentuma

Tutkimuksessa 121-105, joka tehtiin 6 – < 12 vuoden ikäisillä potilailla, yhdellä (1,3 %) kystistä fibroosia sairastavalla potilaalla ilmeni mykiön samentumaa.

Muut erityisryhmät

D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa potilasalaryhmissä iän, sukupuolen, lähtötilanteen uloshengityksen sekuntikapasiteetin (ppFEV₁) (prosentteina ennustetusta) ja maantieteellisen alueen mukaan analysoituna.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Alyftrek-valmisteen yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastaläkettä. Yliannostusta hoidetaan yleisillä tukitoimilla, mm. tarkkailemalla elintoimintoja sekä seuraamalla potilaan kliinistä tilaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet; ATC-koodi: R07AX33

Vaikutusmekanismi

VNZ ja TEZ ovat CFTR-proteiinin korjaajia, jotka sitoutuvat eri kohtiin CFTR-proteiinia ja joilla on additiivinen CFTR:n tiettyjen mutanttimuotojen (mukaan lukien *F508del*-CFTR) prosessointia ja kuljetusta soluissa edistävä vaikutus, mikä lisää solun pinnalle kulkeutuvan CFTR-proteiinin määrää enemmän kuin kumpikaan molekyyli yksinään. D-IVA parantaa CFTR-proteiinin kanavan avoimuuden todennäköisyyttä (kanavaportin toimintaa) solun pinnalla.

Yhdessä VNZ, TEZ ja D-IVA lisäävät CFTR:n määrää ja parantavat sen toimintaa solun pinnalla, mikä lisää CFTR-proteiinin toimintaa mitattuna sekä CFTR-välitteisenä kloridikuljetuksena *in vitro* että hien kloridipitoisuutena (SwCl) kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

CFTR-välitteisen kloridikuljetuksen määrittäminen CFTR-mutaatioita ilmentävissä Fischer-rottien kilpirauhassoluissa (FRT)

Mutantin CFTR-proteiinin kloridikuljetuksen vaste D-IVA/TEZ/VNZ-hoidolle määritettiin Ussingin kammiota hyödyntävillä elektrofysiologisilla tutkimuksilla, joissa käytettyihin FRT-solulinjoihin oli transfektoitu yksittäisiä CFTR-mutaatioita. D-IVA/TEZ/VNZ lisäsi kloridikuljetusta valikoituja CFTR-mutaatioita ilmentävissä FRT-soluissa.

CFTR-välitteisen kloridikuljetuksen vasteen kynnysarvo *in vitro* määritettiin nettoparanemaksi vähintään 10 %:lla normaalista lähtöarvoon nähden, koska se ennustaa tai sen voidaan kohtuudella odottaa ennustavan kliinistä vastetta. Yksittäisten mutaatioiden osalta CFTR-välitteisen kloridikuljetuksen nettomuutoksen suuruus lähtöarvoon nähden *in vitro* ei korreloi kliinisen vasteen voimakkuuden kanssa.

Kystisissä fibroosissa kliinisen vasteen saavuttamiseen riittää todennäköisesti yksi *CFTR*-mutaatio, joka reagoi D-IVA/TEZ/VNZ-hoitoon FRT-soluista saatujen *in vitro* -tietojen perusteella.

Taulukossa 4 luetellaan *CFTR*-mutaatiot, jotka sisältyvät Alyftrek-hoidon käyttöaiheeseen. Tässä taulukossa olevien *CFTR*-mutaatioiden ilmenemistä ei pidä käyttää kystisen fibroosin diagnoosin sijasta eikä lääkemääräyksen ainoana perustana.

Taulukko 4: *CFTR*-mutaatiot, joiden tiedetään reagoivan D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteeseen kliinisten ja *in vitro* -tietojen perusteella

1140-1151dup	E116Q	H147del	N1088D	S1118F
1461insGAT	E1221V	H147P	N1195T	S1159F*
1507_1515del9	E1228K	H199Q	N1303I	S1159P [#]
2055del9	E1409K	H199R	N1303K [¶]	S1188L
2183A→G	E1433K	H199Y	N186K	S1251N*
2789+5G→A [†]	E193K [#]	H609L	N187K	S1255P
2851A/G	E217G	H609R	N396Y	S13F
293A→G	E264V	H620P	N418S	S13P
3007del6	E282D	H620Q	N900K	S158N
3131del15	E292K	H939R [#]	P1013H	S182R
3132T→G	E384K	H939R;H949L [‡]	P1013L	S18I
3141del9	E403D [#]	H954P	P1021L	S18N
3143del9	E474K	I1023R	P1021T	S308P
314del9	E527G	I105N	P111L	S341P
3195del6	E56K [#]	I1139V [#]	P1372T	S364P
3199del6	E588V [#]	I1203V	P140S	S434P
3272-26A→G [†]	E60K [#]	I1234L	P205S [#]	S492F
3331del6	E822K [#]	I1234Vdel6aa	P439S	S50P
3410T→C	E831X [†]	I125T	P499A	S519G
3523A→G	E92K [#]	I1269N [#]	P574H	S531P
3601A→C	F1016S [#]	I1366N [#]	P5L [#]	S549I
3761T→G	F1052V [#]	I1366T	P67L [#]	S549N*
3791C/T	F1074L [#]	I1398S	P750L	S549R*
3849+10kbC→T [†]	F1078S	I148L	P798S	S557F
3850G→A	F1099L [#]	I148N	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148T;H609R [‡]	P99L	S589N [#]
4193T→G	F191V [#]	I175V [#]	Q1012P	S624R
546insCTA [#]	F200I	I331N	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del [#]	I336K*	Q1209P	S737F [#]
711+3A→G [†]	F311L [#]	I336L	Q1291H	S821G
A1006E [#]	F312del	I444S	Q1291R [#]	S898R
A1025D	F433L	I497S	Q1313K	S912L [#]
A1067P	F508C;S1251N [‡] [#]	I502T*	Q1352H	S912L;G1244V [‡]
A1067T [#]	F508del*	I506L	Q151K	S912T
A1067V	F508del;R1438W [‡]	I506T	Q179K	S945L*
A107G	F575Y [#]	I506V	Q237E [#]	S955P
A1081V	F587I	I506V;D1168G [‡]	Q237H [#]	S977F [#]
A1087P	F587L	I521S	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A120T [#]	F693L(TTG)	I530N	Q30P	T1036N [#]
A1319E	F87L	I556V	Q359K/T360K [‡]	T1057R
A1374D	F932S	I586V	Q359R [#]	T1086A
A141D	G1047D	I601F [#]	Q372H	T1086I

A1466S	G1047R	I601T	Q452P	T1246I
A155P	G1061R	I618N	Q493L	T1299I
A234D [#]	G1069R [#]	I618T [#]	Q493R	T1299K
A234V	G1123R	I86M	Q552P	T164P
A238V	G1173S	I980K [#]	Q98P	T338I [#]
A309D	G1237V	K1060T [#]	Q98R [#]	T351I
A349V [#]	G1244E*	K162E	R1048G	T351S
A357T	G1244R	K464E	R1066C	T351S;R851L [‡]
A455E*	G1247R	K464N	R1066G	T388M
A455V	G1249E	K522E	R1066H*	T465I
A457T	G1249R [#]	K522Q	R1066L	T465N
A462P	G1265V	K951E	R1066M	T501A
A46D	G126D [#]	L1011S	R1070P	T582S
A534E	G1298V	L102R	R1070Q [#]	T604I
A554E [#]	G1349D [#]	L102R;F1016S [‡]	R1070W [#]	T908N
A559T	G149R	L1065P	R1162Q	T990I
A559V	G149R;G576A;R668C [‡]	L1065R	R117C	V1008D
A561E	G178E [#]	L1077P*	R117C;G576A;R668C [‡]	V1010D
A566D	G178R [#]	L1227S	R117G [#]	V1153E [#]
A613T	G194R [#]	L1324P [#]	R117H	V11I
A62P	G194V [#]	L1335P [#]	R117L [#]	V1240G [#]
A72D	G213E	L137P	R117L;L997F [‡]	V1293G [#]
A872E	G213E;R668C [‡]	L137R	R117P [#]	V1293I
c.1367_1369dupTTG	G213V	L1388P	R1239S	V1415F
C225R	G226R	L1480P [#]	R1283G	V201M [#]
C491R	G239R	L159S	R1283M [#]	V232A
C590Y	G253R	L15P [#]	R1283S [#]	V232D [#]
C866Y	G27E	L15P;L1253F [‡]	R1438W	V317A
D110E [#]	G27R	L165S	R248K	V322M
D110H [#]	G314E [#]	L167R	R258G [#]	V392G
D110N	G314R	L206W*	R297Q	V456A
D1152A	G424S	L210P	R31L [#]	V456F
D1152H*	G437D	L293P	R334L [#]	V520F
D1270N [#]	G451V	L327P	R334Q [#]	V520I
D1270Y	G461R	L32P	R347H [#]	V562I;A1006E [‡]
D1312G	G461V	L333F	R347L [#]	V562L
D1377H	G463V	L333H	R347P*	V591A
D1445N	G480C	L346P [#]	R352Q*	V603F
D192G [#]	G480D	L441P	R352W [#]	V920L
D192N	G480S	L453S	R516G	V920M
D373N	G500D	L467F	R516S	V93D
D426N	G545R	L558F	R553Q [#]	W1098C*
D443Y [#]	G551A	L594P	R555G	W1282G
D443Y;G576A;R668C [‡]	G551D*	L610S	R560S	W1282R*
#	G551R	L619S	R560T	W202C
D513G	G551S [#]	L633P	R600S	W361R
D529G	G576A;R668C [‡] #	L636P	R709Q	W496R
D565G	G576A;S1359Y [‡]	L88S	R74Q [#]	Y1014C [#]
D567N	G622D [#]	L927P	R74Q;R297Q [‡]	Y1032C [#]
D572N	G622V	L967F;L1096R [‡]	R74Q;V201M;D1270N [‡]	Y1032N
D579G [#]	G628A	L973F	R74W [#]	Y1073C
D58H	G628R	M1101K*	R74W;D1270N [‡] #	Y1092H
D58V	G85E*	M1101R	R74W;R1070W;D1270N [‡]	Y109C
D614G [#]	G85V	M1137R	R74W;S945L [‡]	Y109H
D651H	G91R	M1137V	R74W;V201M [‡] #	Y109N [#]
D651N	G930E	M1210K	R74W;V201M;D1270N [‡] #	Y122C
D806G	G970D [#]	M150K	R74W;V201M;L997F [‡]	Y1381H

D924N [#]	G970S	M150R	R751L [#]	Y161C
D979A	G970V	M152L	R75L	Y161D
D979V [#]	H1054D [*]	M152V [#]	R75Q;L1065P [‡]	Y161S [#]
D985H	H1079P	M265R [#]	R75Q;N1088D [‡]	Y301C
D985Y	H1085P	M348K	R75Q;S549N [‡]	Y517C
D993A	H1085R	M394L	R792G [#]	Y563N [*]
D993G	H1375N	M469V	R792Q	Y569C
D993Y	H1375P [#]	M498I	R810G	Y89C
E1104K	H139L	M952I [#]	R851L	Y913C
E1104V	H139R	M952T [#]	R933G [#]	Y913S
E1126K	H146R	M961L	S1045Y	Y919C
E116K [#]			S108F	

On olemassa kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joilla on kaksi harvinaista ei-*F508del* CFTR-mutaatiota, joita ei ole lueteltu taulukossa 4. He voivat reagoida hoitoon, edellyttäen että heillä ei ole kahta luokan I (nolla) -mutaatiota (mutaatiota, joiden ei tiedetä tuottavan CFTR-proteiinia) (ks. kohta 4.1). Näissä tapauksissa Alyftrek-valmistetta voidaan harkita, kun lääkärin mielestä mahdolliset hyödyt ovat suurempia kuin mahdolliset riskit, ja hoitoa valvotaan tarkasti.

Kystisen fibroosin potilaskohtainen diagnoosi on tehtävä diagnostisten suositusten ja kliinisen arvioinnin perusteella, koska potilailla, joilla on sama genotyyppi, on huomattavan erilaisia fenotyyppisiä.

* Kliinisten tietojen tukemia mutaatioita.

† Ei-kanonisia silmukointimutaatioita, joissa teho on ekstrapoloitu muiden CFTR-modulaattoreiden kliinisistä tiedoista, koska nämä mutaatiot eivät sovellu FRT-määrittelyyn.

‡ Kompleksisia tai yhdistelmämutaatioita, joissa yhdessä CFTR-geenin alleelissa on useita mutaatioita, jotka ovat riippumattomia siitä, onko toisessa alleelissa mutaatioita vai ei.

¶ N1303K on ekstrapoloitu IVA/TEZ/ELX:n ja IVA:n yhdistelmää koskevista kliinisistä tiedoista, ja sitä tukevat ihmisen keuhkoputkiepiteeliä käyttävät määrittelytulokset.

Mutaatiot on ekstrapoloitu TEZ/IVA-yhdistelmää tai IVA-monoterapiaa koskevista FRT-tiedoista, joissa positiivinen vaste viittaa kliiniseen vasteeseen.

Merkitsemättömät mutaatiot perustuvat D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmää koskevaan FRT-määrittelyyn, jossa positiivinen vaste viittaa kliiniseen vasteeseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutukset hien kloridiin

Tutkimuksessa 121-102 (kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli heterosygoottinen *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa CFTR-mutaatio, joka ennustaa joko CFTR-proteiinin tuotannon puuttumista tai CFTR-proteiinia, joka ei kuljeta kloridia eikä reagoi muihin CFTR:n modulaattoreihin (IVA ja TEZ/IVA) *in vitro*) D-IVA/TEZ/VNZ-hoidon ja IVA/TEZ/ELX-yhdistelmän hoitoero hien kloridin (SwCl) keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -8,4 mmol/l (95 %:n lv: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

Tutkimuksessa 121-103 (kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterosygoottinen *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa joko gating-virheeseen tai jäännösaktiivisuuteen liittyvä mutaatio, tai joilla oli vähintään yksi IVA/TEZ/ELX-hoitoon reagoiva mutaatio mutta ei *F508del*-mutaatiota) D-IVA/TEZ/VNZ-hoidon ja IVA/TEZ/ELX-yhdistelmän hoitoero hien kloridin keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -2,8 mmol/l (95 %:n lv: -4,7; -0,9; $P = 0,0034$).

Tutkimuksen 121-105 kohortissa B1 (6 – < 12-vuotiaita kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joilla oli vähintään yksi IVA/TEZ/ELX-hoitoon reagoiva mutaatio) hien kloridin keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -8,6 mmol/l (95 %:n lv: -11,0; -6,3).

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Vaikutus QT-aikaan

Altistus, joka vastasi enintään 6-kertaista VNZ:n suositeltua enimmäisannosta, ja enintään 3-kertaiset TEZ:n ja D-IVA:n suositellut enimmäisannokset eivät pidentäneet terveiden tutkittavien QT/QTc-aikaa kliinisesti merkityksellisesti.

Kliininen teho ja turvallisuus

D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen tehoa vähintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla arvioitiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, IVA/TEZ/ELX-yhdistelmällä kontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset 121-102 ja 121-103). D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen farmakokineettistä profiilia, turvallisuutta ja tehoa 6 – < 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla tukevat vähintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla tehdyistä tutkimuksista (tutkimukset 121-102 ja 121-103) saatu näyttö sekä avoimesta vaiheen 3 tutkimuksesta (tutkimus 121-105, kohortti B1) saadut lisätiedot.

Tutkimukset 121-102 ja 121-103

Tutkimus 121-102 oli 52 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, IVA/TEZ/ELX-yhdistelmällä kontrolloitu tutkimus kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa *CFTR*-mutaatio, joka ennustaa joko *CFTR*-proteiinin tuotannon puuttumista tai *CFTR*-proteiinia, joka ei kuljeta kloridia eikä reagoi muihin *CFTR*:n modulaattoreihin (IVA ja TEZ/IVA) *in vitro*. Yhteensä 398 tutkittavaa, jotka olivat vähintään 12-vuotiaita ja sairastivat kystistä fibroosia, sai IVA/TEZ/ELX-yhdistelmää 4 viikon pituisen aloitusjakson ajan ja satunnaistettiin sitten saamaan joko D-IVA/TEZ/VNZ-valmistetta tai IVA/TEZ/ELX-yhdistelmää 52 viikon pituisen hoitojakson ajan. Keskimääräinen ikä oli 30,8 vuotta (vaihteluväli 12,2–71,6 vuotta; 14,3 % tutkittavista oli alle 18-vuotiaita) ja 41 % tutkittavista oli naisia ja 59 % miehiä. Neljän viikon pituisen aloitusjakson jälkeen lähtötilanteen keskimääräinen ppFEV₁-arvo oli 67,1 prosenttiyksikköä (vaihteluväli: 28,0–108,6), lähtötilanteen keskimääräinen CFQ-R RD-pistearvo oli 84,4 (vaihteluväli 22,2–100) ja lähtötilanteen keskimääräinen SwCl-arvo oli 53,9 mmol/l (vaihteluväli: 10,0–113,5 mmol/l).

Tutkimus 121-103 oli 52 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, IVA/TEZ/ELX-yhdistelmällä kontrolloitu tutkimus kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joiden genotyyppi oli jokin seuraavista: homotsygoottinen *F508del*-mutaatio, heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja joko gating-virheeseen tai jäännösaktiivisuuteen liittyvä mutaatio, tai vähintään yksi IVA/TEZ/ELX-hoitoon reagoiva mutaatio mutta ei *F508del*-mutaatiota. Yhteensä 573 tutkittavaa, jotka olivat vähintään 12-vuotiaita ja sairastivat kystistä fibroosia, sai IVA/TEZ/ELX-yhdistelmää 4 viikon pituisen aloitusjakson ajan ja satunnaistettiin sitten saamaan joko D-IVA/TEZ/VNZ-valmistetta tai IVA/TEZ/ELX-yhdistelmää 52 viikon pituisen hoitojakson ajan. Keskimääräinen ikä oli 33,7 vuotta (vaihteluväli 12,2–71,2 vuotta; 13,8 % tutkittavista oli alle 18-vuotiaita) ja 48,9 % tutkittavista oli naisia ja 51,1 % miehiä. Neljän viikon pituisen aloitusjakson jälkeen lähtötilanteen keskimääräinen ppFEV₁-arvo oli 66,8 prosenttiyksikköä (vaihteluväli: 36,4–112,5), lähtötilanteen keskimääräinen CFQ-R RD-pistearvo oli 85,7 (vaihteluväli 27,8–100) ja lähtötilanteen keskimääräinen SwCl-arvo oli 42,8 mmol/l (vaihteluväli: 10,0–113,3 mmol/l).

Molemmissa tutkimuksissa ensisijaisena päätetapahtumana arvioitiin ei-huonommuutta (non-inferioriteettia) ppFEV₁-arvon keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun. Tärkeimpänä toissijaisena päätetapahtumana arvioitiin paremmuutta SwCl-arvon keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun.

Taulukossa 5 esitetään yhteenveto tutkimusten 121-102 ja 121-103 tärkeimmistä tehotuloksista.

Taulukko 5: Tehon analyysit tutkimuksessa 121-102 ja tutkimuksessa 121-103					
Analyysi*	Tilasto	Tutkimus 121-102		Tutkimus 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Ensisijainen					
Lähtötilanteen ppFEV ₁ (prosenttiyksikköä)	Keskiarvo (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
ppFEV ₁ -arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (prosenttiyksikköä)	n	187	193	268	276
	LS-keskiarvo (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	LS-keskiarvojen ero, 95 %:n lv	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	P-arvo (1- suuntainen) ei- huonommuudelle†	< 0,0001		< 0,0001	
Tärkein toissijainen					
Lähtötilanteen SwCl (mmol/l)	Keskiarvo (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
SwCl-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (mmol/l)	n	185	194	270	276
	LS-keskiarvo (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	LS-keskiarvojen ero, 95 %:n lv	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P-arvo (2-puolinen)	< 0,0001		0,0034	
Muut toissijaiset §					
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä viikon 52 loppuun	Tapahtumien lukumäärä	67	90	86	79
	Tapahtumatiheys vuodessa	0,32	0,42	0,29	0,26
	Yleisyyksien ero, 95 %:n lv	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
CFQ-R RD-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (pistettä)	n	186	192	268	270
	LS-keskiarvo (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	LS-keskiarvojen ero, 95 %:n lv	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntikapasiteetista; lv: luottamusväli; SD: keskihajonta; SE: keskivirhe; CFQ-R RD: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-kysely (hengitysosio); SwCl: hien kloridi					
Huomautus: Analyysit perustuivat koko analysoitavaan joukkoon (FAS). FAS määriteltiin kaikiksi satunnaistetuiksi tutkittaviksi, joilla oli CFTR-alleelin kohdemutaatio ja jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimushoitoa.					
* Neljän viikon pituisen IVA/TEZ/ELX-aloitusjakson tarkoituksena oli hoidon aikaisen lähtötason määrittäminen.					
† Etukäteen määritetty ei-huonommuuden (non-inferioriteetin) raja-arvo oli -3,0 prosenttiyksikköä					
§ Ei kontrolloitu multiplisiteetin suhteen.					

Tutkimuksissa 121-102 ja 121-103, ppFEV₁-arvon keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta ja hien kloridin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä säilyivät viikon 52 loppuun asti.

Tutkimus 121-105

Tutkimus 121-105 oli avoin tutkimus kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä, joilla oli vähintään yksi IVA/TEZ/ELX-hoitoon reagoiva mutaatio. Kohortissa B1 D-IVA/TEZ/VNZ-valmisteen turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa arvioitiin 24 viikon pituisen hoitojakson aikana yhteensä 78:lla kystistä fibroosia sairastavalla potilaalla, joiden ikä oli 6 – < 12 vuotta (keskimääräinen ikä 9,1 vuotta (vaihteluväli 6,2–12,0 vuotta), 43,6 % tyttöjä, 56,4 % poikia). Kohortissa B1 kaikki tutkittavat saivat lähtötilanteessa IVA/TEZ/ELX-hoitoa. Lähtötilanteen keskimääräinen ppFEV₁-arvo oli

99,7 prosenttiyksikköä (vaihteluväli: 29,3–146,0), lähtötilanteen keskimääräinen CFQ-R RD-pistearvo IVA/TEZ/ELX-hoidon aikana oli 84,8 (vaihteluväli 16,7–100) ja lähtötilanteen keskimääräinen SwCl-arvo IVA/TEZ/ELX-hoidon aikana oli 40,4 mmol/l (vaihteluväli: 11,5–109,5 mmol/l).

Tutkimuksen 121-105 kohortissa B1 turvallisuus ja siedettävyyden olivat ensisijaisia päätetapahtumia. Tehon päätetapahtumia olivat ppFEV₁-arvon absoluuttinen muutos, SwCl-arvon absoluuttinen muutos, CFQ-R-kyselyn hengitysosion pisteiden absoluuttinen muutos sekä keuhko-oireiden pahenemisten (PEx) lukumäärä viikon 24 loppuun.

Yhteenveto tehotuloksista esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6: Tehoanalyysit, tutkimus 121-105 (kohortti B1)		
Analyysi	Tilasto	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Lähtötilanteen ppFEV ₁	Keskiarvo (SD)	99,7 (15,1)
Lähtötilanteen SwCl	Keskiarvo (SD)	40,4 (20,9)
ppFEV ₁ -arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (prosenttiyksikköä)	LS-keskiarvo (95 %:n lv)	0,0 (-2,0; 1,9)
SwCl-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (mmol/l)	LS-keskiarvo (95 %:n lv)	-8,6 (-11,0; -6,3)
CFQ-R-kyselyn hengitysosion pisteiden absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (pistettä)	LS-keskiarvo (95 %:n lv)	3,9 (1,5; 6,3)
Keuhko-oireiden pahenemisten lukumäärä viikon 24 loppuun	Tapahtumatiheys vuodessa	0,15
lv: luottamusväli; ppFEV ₁ : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntikapasiteetista; SD: keskihajonta; CFQ R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-kysely		

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän käytöstä kystisen fibroosin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

VNZ:n, TEZ:n ja D-IVA:n farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä aikuisilla tutkittavilla ja kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän kerran vuorokaudessa annon aloittamisen jälkeen lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa saavuttavat vakaan tilan 20 vuorokauden kuluessa (VNZ), 8 vuorokauden kuluessa (TEZ) ja 8 vuorokauden kuluessa (D-IVA).

Kun vakaa tila saavutetaan D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän annossa, VNZ:n AUC-arvoon perustuva kumulaatiokerroin on noin 6,09, TEZ:n 1,92 ja D-IVA:n 1,74. D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän tärkeimmät vakaan tilan farmakokineettiset parametrit vähintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7: VNZ:n, TEZ:n ja D-IVA:n keskimääräiset (SD) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit vähintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla			
Annos	Vaikuttava aine	C_{max} (mikrog/ml)	AUC_{0-24h} (mikrog·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: keskihajonta; C _{max} : suurin havaittu pitoisuus; AUC _{0-24h} : pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala vakaassa tilassa.			

Imeytyminen

VNZ, TEZ ja D-IVA imeytyvät siten, että enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (t_{max}) mediaani (vaihteluväli) on VNZ:n kohdalla noin 7,80 tuntia (3,70–11,9 tuntia), TEZ:n kohdalla 1,60 tuntia (1,40–1,70 tuntia) ja D-IVA:n kohdalla 3,7 tuntia (2,7–11,4 tuntia).

Kun lääke annetaan rasvaa sisältävän ruoan kanssa, VNZ-altistus (AUC) suurenee noin 4–6-kertaiseksi verrattuna paastotilassa antoon. Kun lääke annetaan rasvaa sisältävän ruoan kanssa, D-IVA-altistus suurenee noin 3–4-kertaiseksi verrattuna paastotilassa antoon. Ruoalla ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta TEZ-altistukseen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

VNZ ja D-IVA sitoutuvat > 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. TEZ sitoutuu noin 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän suun kautta annon jälkeen keskimääräinen (SD) näennäinen jakautumistilavuus oli VNZ:n kohdalla 90,4 l (31,3), TEZ:n kohdalla 123 l (43,2) ja D-IVA:n kohdalla 157 l (47,3). VNZ, TEZ ja D-IVA eivät jakaudu ensisijaisesti ihmisen punasoluihin.

Biotransformaatio

VNZ metaboloituu laajasti ihmisellä, pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. VNZ:lla ei ole merkittäviä metaboliitteja verenkierrossa.

TEZ metaboloituu laajasti ihmisellä, pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. Terveille miespuolisille tutkittaville annetun 100 mg:n ¹⁴C-TEZ-kerta-annoksen jälkeen verenkierrossa havaittiin kolme TEZ:n päämetaboliittia, M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ. M1-TEZ-metaboliitti on teholtaan samankaltainen kuin TEZ, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M2-TEZ-metaboliitin farmakologinen aktiivisuus on paljon vähäisempää kuin TEZ:n tai M1-TEZ-metaboliitin, ja M5-TEZ-metaboliittia ei pidetä farmakologisesti aktiivisena. Lisäksi TEZ:n suoran glukuronidaation kautta muodostuu vähäisempi verenkierrossa ilmenevä metaboliitti, M3-TEZ.

D-IVA metaboloituu pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti kahdeksi verenkierrossa ilmeneväksi päämetaboliitiksi (M1-D-IVA ja M6-D-IVA). M1-D-IVA vastaa teholtaan noin yhtä viidesosaa D-IVA:sta, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M6-D-IVA-metaboliittia ei pidetä farmakologisesti aktiivisena.

Eliminaatio

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmän suun kautta annon jälkeen keskimääräinen (SD) näennäinen puhdistuma oli VNZ:n kohdalla 1,18 (0,455) l/h, TEZ:n kohdalla 0,937 (0,338) l/h ja D-IVA:n kohdalla 6,52 (2,77) l/h. Kiinteäannoksisten D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmätablettien annon jälkeen keskimääräinen (SD) terminaalinen puoliintumisaika on VNZ:n kohdalla noin 54,0 (10,1) tuntia, TEZ:n kohdalla 92,4 (23,1) tuntia ja D-IVA:n kohdalla 17,3 (2,67) tuntia.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella kystistä fibroosia sairastavilla potilailla kiinteäannoksisten D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmätablettien annon jälkeen keskimääräinen (SD) efektiivinen puoliintumisaika on VNZ:n kohdalla noin 92,8 (30,2) tuntia, TEZ:n kohdalla 22,5 (5,85) tuntia ja D-IVA:n kohdalla 19,2 (8,71) tuntia.

Erittyminen

Pelkän ^{14}C -VNZ:n suun kautta annon jälkeen suurin osa radioaktiivisuudesta (91,6 %) eliminoitui ulosteeseen pääasiassa metaboliitteina.

Pelkän ^{14}C -TEZ:n suun kautta annon jälkeen suurin osa annoksesta (72 %) erittyi ulosteeseen (muuttumattomana tai M2-TEZ-metaboliittina) ja noin 14 % erittyi virtsaan (pääasiassa M2-TEZ-metaboliittina), mikä johti keskimäärin 86-prosenttiseen poistumiseen enintään 26 vuorokauden kuluessa annosta.

Prekliinisten tietojen perusteella suurin osa ^{14}C -D-IVA:sta erittyy ulosteeseen. Tärkeimpiä D-IVA:n erittyneitä metaboliitteja olivat M1-D-IVA ja M6-D-IVA. Ihmisillä D-IVA:n odotetaan erittyvän samalla tavalla kuin IVA rakenteen samankaltaisuuden (deuteroitu isotopologi) ja ei-kliinisten tietojen perusteella.

Pelkän ^{14}C -IVA:n suun kautta annon jälkeen suurin osa IVA:sta (87,8 %) erittyi ulosteeseen metabolisen muuntumisen jälkeen. IVA ja sen metaboliitit erittyivät virtsaan vain hyvin vähäisessä määrin (vain 6,6 % IVA:sta erittyi virtsaan).

Maksan vajaatoiminta

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmää ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla tutkittavilla. Kun keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville annettiin kerta-annos D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmää, VNZ-kokonaisaltistus oli noin 30 % pienempi, TEZ-kokonaisaltistus oli samaa luokkaa ja D-IVA-kokonaisaltistus oli 20 % pienempi kuin demografisten tietojen suhteen kaltaistetuilla terveillä tutkittavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

VNZ, TEZ ja D-IVA erittyvät munuaisten kautta vain hyvin vähäisessä määrin (ks. Eliminaatio).

VNZ:n antoa joko yksinään tai yhdistelmänä TEZ:n ja D-IVA:n kanssa ei ole tutkittu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) tai loppuvaiheen munuaissairaus. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella VNZ-altistus vaikutti olevan samankaltainen lievää munuaisten vajaatoimintaa ($N = 126$; $\text{eGFR } 60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($N = 2$; $\text{eGFR } 30 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali ($N = 580$; $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella TEZ-altistus vaikutti olevan samankaltainen lievää munuaisten vajaatoimintaa ($N = 172$; $\text{eGFR } 60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($N = 8$; $\text{eGFR } 30 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali ($N = 637$; $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella D-IVA-altistus vaikutti olevan samankaltainen lievää munuaisten vajaatoimintaa ($N = 132$; $\text{eGFR } 60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($N = 2$; $\text{eGFR } 30 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali ($N = 577$; $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohta 4.2).

Rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta VNZ-altistukseen valkoihoisilla ($N = 664$) ja ei-valkoihoisilla ($N = 44$). Ei-valkoihoiset

tutkittavat käsittivät 9 tummaihoista tai afroamerikkalaista, 7 aasialaista, 7 monirotuista, 2 Amerikan tai Alaskan alkuperäisväestöön kuuluvaa ja 2 muunrotuista henkilöä sekä 17 henkilöä, joiden etnistä taustaa ei kirjattu.

Hyvin niukat populaatiofarmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että TEZ-altistus valkoihoisilla (n = 652) ja ei-valkoihoisilla (n = 8) on samaa luokkaa. Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät 5 tummaihoista tai afroamerikkalaista henkilöä ja 3 syntyperäistä havaijilaista tai muuta tyynenmerensaarelaista.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta D-IVA-altistukseen valkoihoisilla (N = 670) ja ei-valkoihoisilla (N = 41). Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät 18 tummaihoista tai afroamerikkalaista, 2 aasialaista ja 3 monirotuista henkilöä, yhden muunrotuisen henkilön sekä 17 henkilöä, joiden etnistä taustaa ei kirjattu.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella miesten ja naisten VNZ-altistuksessa (433 miespuolista ja 275 naispuolista henkilöä), TEZ-altistuksessa ja D-IVA-altistuksessa ei ole kliinisesti merkityksellisiä eroja.

Läkkäät

D-IVA/TEZ/VNZ-yhdistelmää koskeviin kliinisiin tutkimuksiin osallistui 2 vähintään 65-vuotiasta kystistä fibroosia sairastavaa potilasta. Tämä lukumäärä ei ollut riittävä, jotta olisi voitu selvittää, onko vaste näillä potilailla erilainen kuin nuoremmilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

6 – < 18-vuotiaat kystistä fibroosia sairastavat pediatriiset potilaat

Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvat, vaiheen 3 tutkimuksissa havaitut VNZ-, TEZ- ja D-IVA-altistukset on esitetty ikäryhmittäin taulukossa 8. VNZ-, TEZ- ja D-IVA-altistukset 6 – < 18-vuotiailla potilailla ovat saman vaihteluvälin sisällä kuin kystistä fibroosia sairastavilla aikuisilla.

Taulukko 8: Keskimääräiset (SD) vantsakaftori-, tetsakaftori- ja deutivakaftorialtistukset ikäryhmittäin						
Ikäryhmä	Paino	Annos	VNZ AUC_{0-24h} (mikrog·h/ ml)	TEZ AUC_{0-24h} (mikrog·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h, ss} (mikrog·h/ ml)	D-IVA AUC_{0-24h} (mikrog·h/m l)
6 – < 12 vu otta	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg qd / TEZ 60 mg qd / D-IVA 150 mg qd	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg qd / TEZ 100 mg qd / D-IVA 250 mg qd	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 – < 18 v uotta	- (N = 66)	VNZ 20 mg qd / TEZ 100 mg qd / D-IVA 250 mg qd	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 vuotta	- (N = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: keskihajonta; AUC _{0-24h} : pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala vakaassa tilassa; qd: kerran vuorokaudessa.						

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vantsakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyys ja tiineys

VNZ ei ollut teratogeeninen rotilla 10 mg/kg/vrk:n annoksilla eikä kaniineilla 40 mg/kg/vrk:n annoksilla (rotilla noin 30 kertaa ja kaniineilla noin 22 kertaa VNZ:n AUC-arvoihin perustuva ihmisille suositeltu enimmäisannos [MRHD]).

VNZ ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä varhaisvaiheen alkionkehitykseen rotilla enintään 12,5 mg/kg/vrk:n annoksilla (urokset) tai 10 mg/kg/vrk:n annoksilla (naaraat) (uroksilla noin 19-kertainen ja naarailla noin 30-kertainen vantsakaftorin AUC-arvoihin perustuva MRHD). VNZ:n todettiin läpäisevän istukan tiineillä rotilla.

Tetsakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. TEZ:n todettiin läpäisevän istukan tiineillä rotilla.

Nuorilla eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joissa rottia altistettiin syntymän jälkeisinä päivinä 7–35, havaittiin kuolleisuutta ja henkeä uhkaavaa huonokuntoisuutta, myös pienillä annoksilla. Löydökset olivat annosriippuvaisia ja yleisesti ottaen vaikeampia silloin, kun tetsakaftorin anto aloitettiin varhain syntymän jälkeen. Kun rottia altistettiin syntymän jälkeisinä päivinä 21–49, toksisuutta ei havaittu suurimmalla annoksella, joka vastasi noin kaksinkertaista ihmisen tarkoituksellista altistusta. Tetsakaftori ja sen metaboliitti M1-TEZ ovat P-glykoproteiinin substraatteja. Pienempi P-glykoproteiinin aktiivisuus nuorten rottien aivoissa suurensi aivojen tetsakaftori- ja M1-TEZ-pitoisuuksia. Nämä löydökset eivät todennäköisesti ole olennaisia käyttöaiheen mukaisten vähintään 6-vuotiaiden pediatrien potilaiden kannalta, sillä P-glykoproteiinin ekspression taso näillä potilailla vastaa aikuisilla havaittua tasoa.

Hedelmällisyys ja tiineys

TEZ ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä varhaisvaiheen alkionkehitykseen rotilla enintään 200 mg/kg/vrk:n annoksilla (urokset) tai 100 mg/kg/vrk:n annoksilla (naaraat) (uroksilla noin 3-kertainen ja naarailla noin 3-kertainen tetsakaftorin AUC-arvoihin perustuva MRHD).

Deutivakaftori

D-IVA on IVA:n deuteroitu isotopologi, ja lääkeaineiden toksisuusprofiilien välinen yhteys osoitettiin 13 viikon pituisen, rotilla suoritetun toksisuustutkimuksen avulla. Muita toksisuustutkimuksia ei suoritettu D-IVA:lla, koska IVA-tutkimuksista saatujen toksisuustulosten katsotaan riittävän osoittamaan D-IVA:n toksisuusprofiilin.

Kuten IVA:n tapauksessa, farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyys ja tiineys (IVA)

Hedelmällisyyttä koskevien löydösten NOAEL-arvo oli urosrotilla 100 mg/kg/vrk (8-kertainen MRHD IVA:n ja sen metaboliittien yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella) ja naarasrotilla

100 mg/kg/vrk (5-kertainen MRHD IVA:n ja sen metaboliittien yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella).

Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa IVA laski eloonjäänti- ja imetysindeksejä sekä aiheutti poikasten painon laskua. Elinkelpoisuuden ja jälkeläisten kasvun NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 5-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen IVA:lle ja sen metaboliiteille aikuisilla ihmisillä MRHD-annoksella. IVA:n havaittiin läpäisevän istukan tiineillä rotilla ja kaniineilla.

Nuoret eläimet

Kaihilöydöksiä todettiin nuorilla rotilla, joille oli annettu 10 mg/kg/vrk ja sitä suurempia IVA-annoksia (0,3 kertainen MRHD IVA:n ja sen metaboliittien systeemisen altistuksen perusteella) syntymän jälkeisinä päivinä 7–35. Näitä löydöksiä ei ole todettu IVA:ta tiineyspäivinä 7–17 saaneiden rottaemojen sikiöillä, rotanpoikasilla, jotka altistuivat IVA:lle maidon kautta syntymän jälkeiseen päivään 20 asti, 7 viikon ikäisillä rotilla, eikä IVA:ta saaneilla 3,5–5 kuukauden ikäisillä koirilla. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Deutivakaftori/tetsakaftori/vantsakaftori

Rotilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin VNZ:n, TEZ:n ja D-IVA:n yhdistelmän mahdollista additiivista ja/tai synergististä toksisuutta, ei havaittu odottamattomia toksisia vaikutuksia tai yhteisvaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosi (E464)
Hypromelloosiasetaattisinaatti
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))
Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Tabletin kalvopäällyste

Karmiini (E120)
Briljanttisininen FCF alumiinilakka (E133)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Hypromelloosi (E464)
Punainen rautaoksidi (E172)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lämpömuovattu läpipainopakkaus, joka koostuu PVC (polyvinyylikloridi) -kalvoon laminoidusta PCTFE (polyklooritrifluorieteeni) -kalvosta ja läpipainofoliokannesta (alumiini).

Pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit, joissa kussakin 125 mg deutivakaftoria/50 mg tetsakaftoria/10 mg vantsakaftoria

Alyftrek-pakkauskoko on 56 tablettia (4 folioläpipainopakkausta, joissa kussakin 14 tablettia)

Kalvopäällysteiset tabletit, joissa kussakin 50 mg deutivakaftoria/20 mg tetsakaftoria/4 mg vantsakaftoria

Alyftrek-pakkauskoko on 84 tablettia (4 folioläpipainopakkausta, joissa kussakin 21 tablettia)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Iso-Britannia

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES) (VX24-121-107): Lisätietojen saamiseksi deitivakaftori/tetsakaftori/vantsakaftorin tehosta ja turvallisuudesta kystisen fibroosin hoidossa vähintään 6-vuotiailla potilailla, joilla on vähintään yksi ei-luokan I <i>CFTR</i> (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) -geenin mutaatio, mukaan lukien potilailla, joilla on kaksi ei-<i>F508del</i> -mutaatiota (esim. <i>N1303K</i>, ei-kanoniset silmukointimutaatiot ja FRT-tietojen tukemat mutaatiot), myyntiluvan haltijan tulee suorittaa sovitun tutkimussuunnitelman mukainen potilasrekisteritietoihin perustuva non-interventionaalinen tutkimus ja toimittaa sen tulokset.	Lopullinen kliininen tutkimusraportti: joulukuu 2030

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 125 mg deutivakaftoria, 50 mg tetsakaftoria sekä vantsakaftorikalsiumdihydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa vantsakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Nielaise tabletit kokonaisina.

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Ota kaksi tablettia kerran vuorokaudessa

Avaa

Sulje alla olevalla kielekkeellä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1943/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg deutivakaftoria, 20 mg tetsakaftoria sekä vantsakaftorikalsiumdihydraattia määrän, joka vastaa 4 mg:aa vantsakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

84 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Nielaise tabletit kokonaisina.

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Ota kolme tablettia kerran vuorokaudessa

Avaa

Sulje alla olevalla kielekkeellä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1943/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
deutivakaftori/tetsakaftori/vantsakaftori
(deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Alyftrek on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Alyftrek-valmistetta
3. Miten Alyftrek-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Alyftrek-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Alyftrek on ja mihin sitä käytetään

Alyftrek-tabletit sisältävät kolmea vaikuttavaa ainetta: deutivakaftoria, tetsakaftoria ja vantsakaftoria.

Alyftrek on tarkoitettu vähintään 6-vuotiaille kystistä fibroosia sairastaville henkilöille, joilla on vähintään yksi mutaatio *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) -geenissä, joka reagoi Alyftrek-valmisteeseen. Kystinen fibroosi on perinnöllinen sairaus, jossa keuhkot ja ruoansulatusjärjestelmä saattavat tukkeutua paksusta, tahmeasta limasta. Alyftrek on tarkoitettu pitkäaikaiseksi hoidoksi.

Alyftrek vaikuttaa *CFTR*-nimiseen proteiiniin. Tämä proteiini on vaurioitunut joillakin kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä, jos heillä on mutaatio *CFTR*-geenissä. Vantsakaftori ja tetsakaftori lisäävät *CFTR*-proteiinin määrää solujen pinnalla ja deutivakaftori edistää proteiinin toimintaa.

Alyftrek helpottaa hengittämistä parantamalla keuhkojen toimintaa. Saatat myös huomata sairastuvasi aiempaa harvemmin tai että painon nousu on helpompaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Alyftrek-valmistetta

Älä ota Alyftrek-valmistetta

- Jos olet allerginen deutivakaftorille, tetsakaftorille, vantsakaftorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Keskustele lääkärin kanssa äläkä ota tabletteja, jos tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

- **Maksavaurioita ja maksan toiminnan heikkenemistä on todettu henkilöillä, joilla on tai ei ole ollut maksasairautta** ja jotka ovat ottaneet ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoriyhdistelmää eli lääkettä, jossa on samoja tai samankaltaisia vaikuttavia aineita kuin Alyftrek-valmisteissa. Maksan toiminnan heikkeneminen voi olla vakavaa ja saattaa vaatia elinsiirron.

- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on maksavaivoja** tai sinulla on aiemmin ollut niitä.

Lääkäri **tarkistaa maksasi toiminnan verikokeilla** ennen Alyftrek-hoitoa ja sen aikana, etenkin jos verikokeiden maksaentsyymiarvosi ovat aiemmin olleet koholla. Veren maksaentsyymiarvojen nousu on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla ja Alyftrek-hoitoa saavilla potilailla.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla esiintyy mitä tahansa maksavaivojen merkkejä. Ne on lueteltu kohdassa 4.

- Masennusta ja ahdistuneisuutta on raportoitu Alyftrek-valmistetta ottavilla potilailla. Käyttäytymisen muutoksia ja unihäiriöitä on raportoitu joillakin potilailla, jotka ovat ottaneet ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoriyhdistelmää eli lääkettä, jossa on samoja tai samankaltaisia vaikuttavia aineita kuin Alyftrek-valmisteissa. **Keskustele heti lääkärin kanssa, jos sinulla (tai tätä lääkettä ottavalla henkilöllä) esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkkejä masennuksesta tai muista psyykkisistä häiriöistä:** surullisuus tai mielialan muutos, ahdistuneisuus, epämiellyttävät tunnetilat tai itsetuhoiset tai itsemurha-ajatukset, univaikeudet ja/tai poikkeava käyttäytyminen (ks. kohta 4).
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on munuaisvaivoja** tai sinulla on aiemmin ollut niitä.
- **Jos sinulla on kaksi luokan I mutaatiota** (mutaatiota, joiden ei tiedetä tuottavan CFTR-proteiinia), sinun ei pidä ottaa Alyftrek-valmistetta, koska sinun ei odoteta reagoivan tähän lääkkeeseen.
- **Keskustele lääkärin kanssa** ennen Alyftrek-hoidon aloittamista, jos olet saanut **elinsiirteen**.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos olet ottanut aiemmin jotakin muuta tetsakaftoria tai ivakaftoria sisältävää valmistetta ja joutunut lopettamaan hoidon tilapäisesti tai pysyvästi haittavaikutusten takia.** Lääkäri saattaa pyytää sinut vastaanotolle useammin.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos olet nainen ja käytät hormonaalista ehkäisyä**, esimerkiksi ehkäisytabletteja. Ihottuman esiintyminen saattaa silloin olla todennäköisempää ottaessasi Alyftrek-valmistetta. Kerro lääkärille, jos saat ihottuman Alyftrek-valmisteen käytön aikana.
- **Lääkäri saattaa tehdä sinulle silmätutkimuksia** ennen Alyftrek-hoitoa ja sen aikana. Silmän mykiön samentumista (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on esiintynyt joillakin lapsilla ja nuorilla, jotka ovat saaneet ivakaftoria eli samankaltaista lääkeainetta kuin deutivakaftori, joka on yksi Alyftrek-valmisteen sisältämistä vaikuttavista aineista.

Alle 6-vuotiaat lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 6-vuotiaille lapsille, sillä ei tiedetä, onko Alyftrek turvallinen ja tehokas tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Alyftrek

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Alyftrek toimii, tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat jotakin alla mainituista lääkkeistä. Tällöin lääkärin on ehkä muutettava jonkin lääkkeesi annostusta.

- **Sienilääkkeet** (käytetään sieni-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli.
- **Antibiootit** (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi klaritromysiini, erytromysiini, rifampisiini, rifabutiini ja telitromysiini.
- **Epilepsialääkkeet** (käytetään epileptisten kohtausten hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini.
- **Rohdosvalmisteet**. Näitä ovat esimerkiksi mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressantit** (käytetään elinsiirtojen jälkeen). Näitä ovat esimerkiksi siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi ja takrolimuusi.
- **Sydänglykosidit** (käytetään tiettyjen sydänsairauksien hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi digoksiini.
- **Antikoagulantit** (käytetään verihyytymien ehkäisyyn). Näitä ovat esimerkiksi varfariini.
- **Diabeteslääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi glimepiridi ja glipitsidi.
- **Verenpainetta alentavat lääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi verapamiili.

Alyftrek ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä sisältäviä ruokia ja juomia hoidon aikana, sillä ne saattavat lisätä Alyftrek-valmisteen haittavaikutuksia lisäämällä Alyftrek-valmisteen määrää elimistössä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, **kysy lääkäriltä neuvoa** ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Raskaus:** Lääkäri auttaa sinua päättämään, mikä itsellesi ja lapsellesi on parhaaksi.
- **Imetys:** Tetsakaftoria on havaittu imetetyillä vauvoilla. Saatavilla ei ole riittävästi tietoa siitä, erittyvätkö vantsakaftori tai deutivakaftori äidinmaitoon, mutta ivakaftoria on havaittu imetetyillä vauvoilla. Lääkäri ottaa huomioon imetyksen hyödyt vauvallesi ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle ja auttaa sinua päättämään, lopetatko imettämisen vai hoidon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Alyftrek-valmiste voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja, pyöräile tai käytä koneita, paitsi jos sinulla ei esiinny tällaisia oireita.

Alyftrek sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Alyftrek-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Alyftrek-tabletteja on saatavana kahtena eri vahvuutena. Lääkäri määrittää oikean annoksen sinulle.

Suosittelun annos vähintään 6-vuotiaille potilaille:

Paino	Vuorokausiannos	Tabletin vahvuus
Alle 40 kg	Kolme pyöreää tablettia kerran vuorokaudessa	deutivakaftori 50 mg/tetsakaftori 20 mg/vantsakaftori 4 mg
Vähintään 40 kg	Kaksi kapselinmuotoista tablettia kerran vuorokaudessa	deutivakaftori 125 mg/tetsakaftori 50 mg/vantsakaftori 10 mg

Ota Alyftrek-tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Rasvaa sisältäviä aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistamisessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunaa. Muita rasvaa sisältäviä ruokia ovat esimerkiksi:

- juusto, täysmaito, täysmaidosta valmistetut maitotuotteet, jogurtti, suklaa
- lihat, rasvainen kala
- avokado, hummus, soijapohjaiset tuotteet (tofu)
- pähkinät, rasvaa sisältävät ravintopatukat tai ravintojuomat.

Vältä greippiä sisältäviä ruokia ja juomia, kun otat Alyftrek-valmistetta. Ks. lisätietoja Alyftrek-valmisteen käyttämisestä ruoan ja juoman kanssa kohdasta 2.

Nielaise tabletit kokonaisina. Älä pureskele, murskaa tai halkaise tabletteja ennen nielemistä.

Ota lääke suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Tabletit otetaan suun kautta.

Jatka kaikkien muiden lääkkeidesi käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua lopettamaan.

Jos sinulla on keskivaikeita maksavaivoja, tämän lääkkeen käyttöä ei suositella, mutta lääkäri päättää, voitko ottaa tätä lääkettä.

Jos sinulla on vaikeita maksavaivoja, et saa käyttää tätä lääkettä. Ks. myös *Varoitukset ja varotoimet* kohdassa 2.

Jos otat enemmän Alyftrek-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Jos mahdollista, ota lääke ja tämä pakkausseloste mukaasi. Sinulla saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu jäljempänä kohdassa 4.

Jos unohdat ottaa Alyftrek-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, laske kuinka kauan on kulunut siitä, kun annos jäi väliin.

- Jos annoksen unohtamisesta on kulunut **alle 6 tuntia**, ota unohtuneet tabletit mahdollisimman pian. Jatka sen jälkeen hoitoa tavallisen aikataulun mukaisesti.
- Jos annoksen unohtamisesta on kulunut **yli 6 tuntia**, jätä unohtunut annos väliin ja jatka hoitoa seuraavana päivänä alkuperäisen aikataulun mukaisesti.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletit.

Jos lopetat Alyftrek-valmisteen oton

Lääkäri kertoo, kuinka kauan sinun tulee jatkaa Alyftrek-valmisteen ottamista. On tärkeää, että otat tätä lääkettä säännöllisesti. Älä tee muutoksia hoitoon, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Mahdolliset maksavaivojen merkit

Veren maksaentsyymiarvojen nousu on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla ja Alyftrek-hoitoa saavilla potilailla. Seuraavat saattavat olla merkkejä maksavaivoista:

- kipu tai epämiellyttävät tuntemukset ylävatsan oikealla puolella
- kellertävä iho tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- ruokahaluttomuus

- pahoinvointi tai oksentelu
- virtsan tumma väri.

Masennus. Sen merkkejä ovat surullisuus tai mielialan muutos, ahdistuneisuus, epämiellyttävät tunnetilat.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin näistä oireista.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- suurentuneet maksaentsyymiarvot (merkkejä maksan rasituksesta)
- päänsärky
- ripuli
- mahakipu (vatsakipu)
- nenän tukkoisuus
- ylähengitystieinfektio (nenä ja kurkku)
- influenssa
- kurkkukipu tai nielun punoitus
- heitehuimaus
- bakteereja ysköksissä.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- masennus
- ihottuma
- verikokeissa näkyvä suurentunut kreatiinikinaasipitoisuus (merkki lihasten hajoamisesta)
- ahdistuneisuus
- nenän vuotaminen (nuha)
- korvakipu
- epämiellyttävät tuntemukset korvassa
- kurkun punoitus
- korvien soiminen (tinnitus)
- lisääntynyt veren virtaus tärykalvoon, joka voi aiheuttaa punoitusta ja tulehdusta (tärykalvon hyperemia)
- sisäkorvan hermoaivat, jotka voivat vaikuttaa kuuloon ja tasapainoon (tasapainohäiriö)
- sivuonteloiden vaivat (sivuonteloiden tukkoisuus)
- pahoinvointi
- rinnan kyhmy.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- rintatulehdus
- korvan tukkoisuus
- rintojen suurentuminen miehillä (gynekomastia)
- nännivaivat
- nännikipu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Alyftrek-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Alyftrek sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat deutivakaftori, tetsakaftori ja vantsakaftori.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg deutivakaftoria, 20 mg tetsakaftoria sekä vantsakaftorikalsiumdihydraattia määrän, joka vastaa 4 mg:aa vantsakaftoria.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 125 mg deutivakaftoria, 50 mg tetsakaftoria sekä vantsakaftorikalsiumdihydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa vantsakaftoria.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: kroskarmelloosinatrium (E468), hypromelloosi (E464), hypromelloosiasetaattisuksinaatti, magnesiumstearaatti (E470b), mikrokiteinen selluloosa (E460(i)) ja natriumlauryylisulfaatti (E487).
- Tabletin kalvopäällyste: karmiini (E120), briljanttisininen FCF alumiinilakka (E133), hydroksiopropyyliselluloosa (E463), hypromelloosi (E464), punainen rautaoksidi (E172), talkki (E553b) ja titaanidioksidi (E171).

Kohdan 2 lopussa on tärkeää tietoa Alyftrek-valmisteen sisältämistä aineista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetteja, pyöreitä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”V4”, eikä mitään merkintää toisella puolella.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetteja, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”V10”, eikä mitään merkintää toisella puolella.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

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

España

Vertex Pharmaceuticals
Tel: +34 91 7892800

Ελλάδα

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

Italia

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.