

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmuhúðaðar töflur
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af deutivacaftori (deutivacaftor), 20 mg af tezacaftori (tezacaftor) og kalsíumvanzacaftor tvíhýdrat sem jafngildir 4 mg af vanzacaftori (vanzacaftor).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 125 mg af deutivacaftori (deutivacaftor), 50 mg af tezacaftori (tezacaftor) og kalsíumvanzacaftor tvíhýdrat sem jafngildir 10 mg af vanzacaftori (vanzacaftor).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmuhúðaðar töflur

Fjólublá, kringlótt tafla ígreipt með „V4“ á annarri hliðinni en slétt á hinni (7,35 mm í þvermál).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

Fjólublá, hylkislaða tafla ígreipt með „V10“ á annarri hliðinni en slétt á hinni (15 mm x 7 mm).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Alyftrek töflur eru ætlaðar til meðferðar við slímseigjusjúkdómi (cystic fibrosis, CF) hjá einstaklingum, 6 ára og eldri, sem hafa a.m.k. eina stökkbreytingu sem ekki er af flokki I á *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) geninu (sjá kafla 4.2 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn með reynslu af meðferð slímseigjusjúkdóms skulu ávísa Alyftrek. Ef arfgerð einstaklingsins sem er með slímseigjusjúkdóm er óþekkt skal nota til þess nákvæma og viðurkennda aðferð til arfgerðargreiningar til þess að staðfesta að a.m.k. ein *CFTR* stökkbreyting sé til staðar sem er móttækileg samkvæmt klínískum og/eða *in vitro* rannsóknaniðurstöðum (samkvæmt arfgerðargreiningarprófi) (sjá kafla 5.1). Alyftrek á eingöngu að nota hjá einstaklingum sem hafa verið greindir með slímseigjusjúkdóm. Greining á slímseigjusjúkdómi skal byggð á leiðbeiningum um greiningu og klínísku mati.

Takmarkaður fjöldi einstaklinga með slímseigjusjúkdóm hefur stökkbreytingar sem ekki eru talðar upp í töflu 4 en gætu svarað meðferð. Í slíkum tilvikum má íhuga meðferð þegar læknirinn telur mögulegan ávinning vega þyngra en hugsanlega áhættu og þá undir nánu eftirliti læknis. Þetta á þó ekki við um einstaklinga með slímseigjusjúkdóm sem eru með tvær stökkbreytingar af flokki I (núll) (stökkbreytingar sem þekkt er að mynda ekki CFTR prótein) vegna þess að ekki er búist við að þeir sýni svörun við meðferð með miðli (sjá kafla 4.1, 4.4 og 5.1).

Skammtar

Mælt er með því að fylgjast með transamínösum (ALAT og ASAT) og heildargallrauða hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin, á 3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það. Hjá sjúklingum með sögu um lifrarsjúkdóm eða transamínasahækkunar skal íhuga tíðara eftirlit (sjá kafla 4.4).

Skammta skal fullorðnum sjúklingum og börnum 6 ára og eldri samkvæmt töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar fyrir einstaklinga með slímseigjusjúkdóm, 6 ára og eldri		
Aldur	Þyngd	Sólarhringsskammtur (einu sinni á sólarhring)
≥6 ár.	<40 kg	Þrjár deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg töflur
	≥40 kg	Tvær deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg töflur

Taka skal hvern skammt í heilu lagi með mat sem inniheldur fitu, einu sinni á sólarhring á um það bil sama tíma á hverjum degi (sjá Lyfjagjöf).

Skammtur sem gleymist

Ef 6 klst. eða minna er liðið frá því að skammtur gleymdist á að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er og halda síðan áfram samkvæmt upprunalegri áætlun daginn eftir.

Ef meira en 6 klst. hafa liðið frá því að skammtur gleymdist á að sleppa skammtinum sem gleymdist og halda síðan áfram samkvæmt upprunalegri áætlun daginn eftir.

Samhliða notkun CYP3A hemla

Þegar lyfin eru gefin samhliða miðlungsöflugum CYP3A hemlum (t.d. flúkónazóli, erytrómýcín eða verapamíli), eða öflugum CYP3A hemlum (t.d. ketókónazóli, ítrakónazóli, posakónazóli, vorikónazóli, telitrómýcín eða klaritrómýcín), skal minnka skammtinn samkvæmt töflu 2 (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Tafla 2: Skammtaáætlun fyrir notkun samhliða miðlungsöflugum og öflugum CYP3A hemlum			
Aldur	Þyngd	Miðlungsöflugir CYP3A hemlar	Öflugir CYP3A hemlar
≥6 ár.	<40 kg	Tvær deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg töflur annan hvern dag	Tvær deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg töflur einu sinni í viku
	≥40 kg	Ein deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg tafla annan hvern dag	Ein deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg tafla einu sinni í viku

Sérstakir hópar

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá öldruðum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Vægt skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A)

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð. Hafa skal náð eftirlit með prófum á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Miðlungsmikið skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B)

Notkun ekki ráðlögð. Eingöngu skal íhuga notkun D-IVA/TEZ/VNZ þegar um skýra lækisfræðilega nauðsyn er að ræða og ávinningurinn vegur þyngra en áhættan. Sé það notað er engin skammtaaðlögun ráðlögð. Hafa skal náð eftirlit með prófum á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C)

Má ekki nota (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð fyrir einstaklinga með slímseigjusjúkdóm sem hafa vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Engin reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun D-IVA/TEZ/VNZ hjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir. Ekki skal nota D-IVA/TEZ/VNZ hjá börnum yngri en 1 árs vegna niðurstaðna í tengslum við öryggi í rannsóknum með tezacaftori á ungum rottum (sjá kafla 5.3).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Gefa skal einstaklingum með slímseigjusjúkdóm leiðbeiningar um að kyngja töflunum heilum. Töflurnar má ekki tyggja, mylja eða brjóta áður en þeim er kyngt vegna þess að engar klínískar upplýsingar liggja fyrir eins og er sem styðja aðrar aðferðir við lyfjagjöf.

Töflurnar á að taka inn með mat sem inniheldur fitu. Dæmi um máltíðir eða snarl sem inniheldur fitu eru máltíðir sem eldaðar eru með smjöri eða olíum eða sem innihalda egg, osta, hnetur, nýmjólk eða kjöt (sjá kafla 5.2).

Forðast skal mat eða drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hækkuð gildi transamínasa og lifrarskaði

Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabilunar sem leiddu til lifrarígræðslu á fyrstu 6 mánuðum meðferðar hjá sjúklingum með og án undirliggjandi langt gengins lifrarsjúkdóms, sem tóku lyf sem innihélt elexacaftor, tezacaftor og ivacaftor, sem inniheldur eitt af sömu virku efnunum (tezacaftor) og eitt svipað virkt efni (ivacaftor) og er í Alyftrek. Hækkuð gildi transamínasa eru algeng hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm og hafa sést hjá sumum einstaklingum með slímseigjusjúkdóm sem fengu meðferð með D-IVA/TEZ/VNZ (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum sem tóku IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA hafa transamínasahækkanir stundum tengst samhliða hækkunum á heildargallrauða. Mælt er með því að fylgjast með transamínösum (ALAT og ASAT) og heildargallrauða hjá öllum einstaklingum með slímseigjusjúkdóm áður en meðferð er hafin, á 3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það. Hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm með sögu um lifrarsjúkdóm eða transamínasahækkanir skal íhuga tíðara eftirlit.

Gera skal hlé á meðferð og transamínasa og heildargallrauða í sermi skal mæla strax ef sjúklingur fær klínísk teikn eða einkenni sem benda til lifrarskaða (t.d. gulu og/eða dökkt þvag, óútskýrða ógleði eða uppköst, verk hægra megin í efri hluta kviðar eða lystarleysi). Gera skal hlé á meðferð ef ALAT eða ASAT er >5-föld eðlileg efri mörk, eða ALAT eða ASAT >3-föld eðlileg efri mörk ásamt bilirubíni >2-föld eðlileg efri mörk. Hafa skal náð eftirlit með niðurstöðum blóðrannsóknna þar til óeðlileg gildi ganga til baka. Eftir að transamínasahækkanir hafa lagast skal íhuga ávinning og áhættu af því að hefja meðferð að nýju (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2). Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum sem hefja meðferð að nýju eftir hlé.

Hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með undirliggjandi langt genginn lifrarsjúkdóm (t.d. skorpulífur eða portæðarháþrýsting) skal nota D-IVA/TEZ/VNZ með varúð og aðeins ef búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Ef lyfið er notað hjá þessum sjúklingum skal hafa náð eftirlit með þeim eftir að meðferðin er hafin (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Sjúklingar sem hættu eða gerðu hlé á meðferð með lyfi sem inniheldur tezacaftor eða ivacaftor vegna aukaverkana

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi D-IVA/TEZ/VNZ hjá sjúklingum sem hafa hætt eða gert hlé á meðferð vegna aukaverkana af lyfi sem inniheldur tezacaftor eða ivacaftor. Íhuga skal ávinning og áhættu áður en D-IVA/TEZ/VNZ er notað hjá þessum sjúklingum. Ef D-IVA/TEZ/VNZ er notað hjá þessum sjúklingum skal hafa náð eftirlit með þeim, eins og klínískt á við.

Skert lifrarstarfsemi

Meðferð hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi er ekki ráðlögð. Hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm og miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi skal eingöngu íhuga notkun D-IVA/TEZ/VNZ þegar um skýra læknisfræðilega nauðsyn er að ræða og ávinningurinn vegur þyngra en áhættan. Sé það notað er engin skammtaaðlögun ráðlögð.

Ekki skal meðhöndla sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi með D-IVA/TEZ/VNZ (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Þunglyndi og önnur geðræn vandamál

Tilkynnt hefur verið um þunglyndi og kvíða hjá sjúklingum á meðferð með D-IVA/TEZ/VNZ. Tilkynnt hefur verið um tilvik breytinga á hegðun og svefnleysis hjá sjúklingum sem taka lyf sem inniheldur elaxacaftor, tezacaftor og ivacaftor, þ.e. eitt af sömu virku innihaldsefnum (tezacaftor) og eitt svipað virkt innihaldsefni (ivacaftor) og Alyftrek.

Í sumum tilvikum var greint frá því að dregið hefði úr einkennum eftir að meðferð var hætt. Gera skal sjúklingum (og umönnunaraðilum) viðvart um að þörf sé á því að fylgjast með því hvort vart verði við

þunglyndi, sjálfsvígshugsanir, svefntruflanir eða óvenjulegar breytingar á hegðun og gefa þeim fyrirmæli um að láta lækinn vita ef slík einkenni koma fyrir (sjá kafla 4.8).

Skert nýrnastarfsemi

Engin reynsla er af notkun D-IVA/TEZ/VNZ hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm með verulega skerta nýrnastarfsemi/nýrnasjúkdóm á lokastigi og því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Stökkbreytingar sem ólíklegt er að sýni svörun við meðferð með miðli

Ekki er búist við að sjúklingar með arfgerð sem samanstendur af tveimur *CFTR* stökkbreytingum sem þekkt er að mynda ekki CFTR prótein (þ.e. tvær stökkbreytingar af flokki I) sýni svörun við meðferð.

Klínískar rannsóknir með samanburði á D-IVA/TEZ/VNZ og TEZ/IVA eða IVA

Engin klínísk rannsókn hefur verið framkvæmd til að bera með beinum hætti saman D-IVA/TEZ/VNZ og TEZ/IVA eða IVA hjá sjúklingum sem ekki eru með *F508del* afbrigði.

Líffæraþegar

D-IVA/TEZ/VNZ hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm sem hafa gengist undir líffæraígræðslu. Því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá líffæraþegum. Sé lyfið notað er vísað á milliverkanir við algeng ónæmisbælandi lyf, sem fjallað er um í kafla 4.5.

Útbrot

Tíðni útbrot var hærri hjá konum en körlum, einkum hjá konum sem nota hormónagetnaðarvörn. Ekki er hægt að útiloka þátt hormónagetnaðarvarna við myndun útbrot. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með D-IVA/TEZ/VNZ og hormónagetnaðarvörn hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm sem nota hormónagetnaðarvörn og fá útbrot. Eftir að útbrotin ganga til baka skal íhuga hvort áframhaldandi meðferð með D-IVA/TEZ/VNZ án hormónagetnaðarvarna sé viðeigandi. Ef útbrotin koma ekki aftur má íhuga áframhaldandi notkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á D-IVA/TEZ/VNZ tóku ekki til nægilegs fjölda einstaklinga með slímseigjusjúkdóm 65 ára og eldri til að ákvarða hvort viðbrögð hjá þessum sjúklingum séu önnur en hjá yngri fullorðnum. Skammtaráðleggingar byggjast á lyfjahvörfum og niðurstöðum úr rannsóknum á tezacaftori/ivacaftori (TEZ/IVA) í samsettri meðferð með ivacaftori (IVA) og einlyfjameðferð með ivacaftori (IVA) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Milliverkanir við önnur lyf

CYP3A-virkjar

Búist er við að samhliða notkun miðlungsöflugra eða öflugra CYP3A-virkja dragi úr útsetningu fyrir vanzacaftori (VNZ), tezacaftori (TEZ) og deutivacaftori (D-IVA), sem mögulega getur leitt til minni verkunar D-IVA/TEZ/VNZ. Því er samhliðagið miðlungsöflugra eða öflugra CYP3A-virkja ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

CYP3A-hemlar

Útsetning fyrir VNZ, TEZ og D-IVA eykst þegar það er gefið samhliða miðlungsöflugum eða öflugum CYP3A-hemlum. Því skal minnka skammtinn þegar það er gefið samhliða miðlungsöflugum eða öflugum CYP3A-hemlum (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Drer

Greint hefur verið frá tilvikum um ógagnsæi augasteins sem ekki er meðfætt og hefur ekki áhrif á sjón hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru yngri en 18 ára og fá lyfjameðferð sem felur í sér ivacaftor (IVA). Þó að aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum tilvikum (svo sem notkun barkstera, útsetning fyrir geislun) er ekki hægt að útiloka að mögulega áhættu megi rekja til meðferðar með IVA. Vegna þess að D-IVA er tvívetnissamsæta ifacaftors (deuterated isotopologue of IVA) er mælt með augnskoðun við upphaf meðferðar og með reglulegu millibili eftir það þegar einstaklingar með slímseigjusjúkdóm sem eru yngri en 18 ára byrja á meðferð með D-IVA/TEZ/VNZ (sjá kafla 5.3).

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem hafa áhrif á lyfjahvörf D-IVA/TEZ/VNZ

CYP3A-virkjar

VNZ, TEZ og D-IVA eru hvarfefni CYP3A. VNZ og D-IVA eru næm hvarfefni CYP3A. Samhliða notkun CYP3A-virkja getur leitt til minnkaðrar útsetningar og þar með minnkaðrar verkunar D-IVA/TEZ/VNZ. Gjöf samhliða miðlungsöflugum eða öflugum CYP3A-virkjum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Dæmi um miðlungsöfluga eða öfluga CYP3A-virkja eru m.a.:

- rífampicín, rífabútín, fenóbarbítal, karbamazepín, fenýtóín, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) og efavírenz.

CYP3A-hemlar

Gjöf samhliða ítrakónazóli, sem er öflugur CYP3A-hemill, jók AUC fyrir VNZ 10,5-falt og jók AUC fyrir TEZ 4,0- til 4,5-falt og AUC fyrir D-IVA 11,1-falt. Því skal minnka skammtinn af D-IVA/TEZ/VNZ þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A-hemlum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Dæmi um öfluga CYP3A-hemla eru m.a.:

- ketókónazól, ítrakónazól, posakónazól og vorikónazól
- telitrómýcín og claritrómýcín.

Hermingar (simulations) bentu til þess að gjöf samhliða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum gæti aukið AUC fyrir VNZ, TEZ og D-IVA um það bil 2,4-falt til 3,9-falt, 2,1-falt og 2,9-falt til 4,8-falt, í sömu röð. Minnka skal skammtinn af D-IVA/TEZ/VNZ þegar það er gefið samhliða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Dæmi um miðlungsöfluga CYP3A-hemla eru m.a.:

- flúkónazól
- erytrómýcín
- verapamíl

Séu D-IVA/TEZ/VNZ tekin inn samhliða greipaldinsafa, sem inniheldur eitt eða fleiri efni sem eru miðlungsöflugir hemlar á CYP3A, getur það aukið útsetningu fyrir VNZ, TEZ og D-IVA. Forðast skal mat eða drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Cíprófloxacín

Gjöf D-IVA/TEZ/VNZ samhliða cíprófloxacíni var ekki metin. Hins vegar hafði cíprófloxacín engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir TEZ eða IVA og ekki er búist við að það hafi klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir VNZ eða D-IVA. Því er engin skammtaaðlögun nauðsynleg þegar D-IVA/TEZ/VNZ er gefið samhliða cíprófloxacíni.

Lyf sem VNZ, TEZ og D-IVA hafa áhrif á

CYP2C9-hvarfefni

D-IVA getur verið hemill á CYP2C9. Því er mælt með eftirliti með INR (International Normalised Ratio) meðan á meðferð warfaríns samhliða D-IVA/TEZ/VNZ stendur. Útsetning fyrir öðrum lyfjum gæti aukist fyrir tilstilli D-IVA/TEZ/VNZ, m.a. útsetning fyrir glimepiríði og glipizíði, og því skal nota þessi lyf með varúð.

Tilhneiging til milliverkana við flutningsprótein

Gjöf D-IVA/TEZ/VNZ samhliða P-glýkóprótein (P-gp) hvarfefnum var ekki metin. Hins vegar jók samhliða gjöf tezacaftors/ivacaftors (TEZ/IVA) og dígoxíns, sem er næmt P-gp hvarfefni, AUC fyrir dígoxíni 1,3-falt. Gjöf D-IVA/TEZ/VNZ getur aukið altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru næm hvarfefni P-gp, sem getur aukið eða lengt meðferðaráhrif þeirra sem og aukaverkanir. Þegar það er notað samhliða dígoxíni eða öðrum hvarfefnum P-gp sem hafa þröngt lækningalegt hlutfall, svo sem ciklósporíni, everolímus, sirolímus og takrólímus, skal gæta varúðar og viðhafa viðeigandi eftirlit.

Samkvæmt *in vitro* niðurstöðum, hafa VNZ, TEZ, og D-IVA litla tilhneigingu til að hamla OATP1B1 við klínískt mikilvægan styrk. D-IVA hefur svipaða tilhneigingu til að hamla OATP1B1 og IVA *in vitro*. Gjöf TEZ/IVA samhliða pítavastatíni, sem er OATP1B1 hvarfefni, hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir pítavastatíni.

Hvarfefni viðnámspróteins brjóstakrabbameins (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

VNZ og D-IVA eru hemlar á BCRP *in vitro*. Samhliða notkun D-IVA/TEZ/VNZ og BCRP hvarfefna gæti aukið útsetningu fyrir þessum hvarfefnum, en þetta hefur ekki verið rannsakað með klínískum rannsóknum. Gæta skal varúðar og viðhafa viðeigandi eftirlit við gjöf samhliða hvarfefnum BCRP.

Hormónagetnaðarvarnir

Gjöf D-IVA/TEZ/VNZ samhliða hormónagetnaðarvörnum til inntöku var ekki metin. Notkun TEZ ásamt IVA og IVA einu sér samhliða etínýlestradíóli/noretínídróni hefur verið rannsökuð og engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjum til inntöku komu fram. VNZ, TEZ, og D-IVA hafa litla tilhneigingu til að virkja eða hamla CYP3A *in vitro*. Ekki er búist við að D-IVA/TEZ/VNZ hafi áhrif á verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun D-IVA/TEZ/VNZ hjá þunguðum konum. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Alyftrek á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar sýna að TEZ skilst út í brjóstamjólk og hefur verið magngreint í plasma hjá nýburum/ungbörnum á brjósti hjá konum á meðferð. VNZ skilst út í mjólk hjá mjólkandi kvenkyns rottum. Áhrif D-IVA hafa ekki verið metin, en takmarkaðar upplýsingar sýna að IVA skilst út í brjóstamjólk og hefur verið magngreint í plasma hjá nýburum/ungbörnum á brjósti hjá konum á meðferð.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Alyftrek.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif VNZ, TEZ, og D-IVA á frjósemi hjá mönnum. Áhrif D-IVA á frjósemi hafa ekki verið metin hjá rottum, en IVA hafði áhrif á frjósemi hjá kvenkyns og karlkyns rottum. VNZ og TEZ höfðu engin áhrif á mæligildi fyrir frjósemi eða æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

D-IVA/TEZ/VNZ hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um sundl hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm sem fengu TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA og einnig hjá sjúklingum sem fengu IVA einlyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir sundli að stunda ekki akstur og nota ekki vélar fyrr en einkennin hafa horfið.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 12 ára og eldri sem fengu meðferð með Alyftrek voru höfuðverkur (15,8%) og niðurgangur (12,1%). Tíðni þess að meðferð væri hætt, í klínískum rannsóknum, vegna aukaverkana var 3,8%. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð væri hætt voru hækkan alanínámínótransferasa (1,5%) og aspartatamínótransferasa (1,3%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem komu fyrir af Alyftrek voru hækkaður ALAT (0,4%) og hækkaður ASAT (0,4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 3 sýnir aukaverkanir sem komu fyrir af D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA í samsettri meðferð með IVA og IVA einlyfjameðferð. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA tíðniflokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 3: Aukaverkanir samkvæmt kjörheiti, nýgengi og tíðni		
Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegna	mjög algengar
	Nefkoksþólga	mjög algengar
	Inflúensa*	mjög algengar
	Nefslímubólga	algengar
Geðræn vandamál	Þunglyndi*	algengar
	Kvíði*	algengar

Tafla 3: Aukaverkanir samkvæmt kjörheiti, nýgengi og tíðni		
Taugakerfi	Höfuðverkur*	mjög algengar
	Sundl	mjög algengar
Eyru og völundarhús	Eyrnaverkur	algengar
	Óþægindi í eyra	algengar
	Eyrnasuð	algengar
	Blóðsókn í hljóðhimnu	algengar
	Truflun á jafnvægisstarfsemi	algengar
	Eyrnastífla	sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í munnkoki	mjög algengar
	Nefstífla	mjög algengar
	Skútastífla	algengar
	Roði í koki	algengar
Meltingarfæri	Kviðverkur	mjög algengar
	Niðurgangur*	mjög algengar
	Ógleði	algengar
Lifur og gall	Transamínasahækkunar	mjög algengar
	Hækkun á alanínamínótransferasa*	algengar
	Hækkun á aspartatamínótransferasa*	algengar
Húð og undirhúð	Útbrot*	algengar
Æxlunarfæri og brjóst	Fyrirferð í brjósti	algengar
	Bólga í brjósti	sjaldgæfar
	Brjóstastækkun hjá körlum	sjaldgæfar
	Geirvörturöskun	sjaldgæfar
	Verkur í geirvörtu	sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Bakteríur í hráka	mjög algengar
	Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði*	algengar

* Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum á deutivacaftori/tezacaftori/vanzacaftori.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Transamínasahækkunar

Í rannsóknum 121-102 og 121-103 var tíðni hámarkstransamínasa (ALAT eða ASAT) >8-föld, >5-föld eða >3-föld eðlileg efri mörk 1,3%, 2,5% og 6,0%, í sömu röð, við notkun D-IVA/TEZ/VNZ. Tíðni transamínasahækkana sem aukaverkunar af D-IVA/TEZ/VNZ var 9,0%. Af þeim þátttakendum sem fengu meðferð með D-IVA/TEZ/VNZ hættu 1,5% á meðferð vegna transamínasahækkunar.

Í rannsóknum 121-105, hópi B1, hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm sem voru 6 ára til yngri en 12 ára var tíðni hámarkstransamínasa (ALAT eða ASAT) >8-föld, >5-föld eða >3-föld eðlileg efri mörk 0%, 1,3% og 3,8%, í sömu röð.

Útbrot

Í rannsóknum 121-102 og 121-103 var tíðni útbrot (t.d. útbrot og útbrot með kláða) 11,0% við notkun D-IVA/TEZ/VNZ. Útbrotin voru yfirleitt væg eða miðlungsmikil að alvarleika. Tíðni útbrot var 9,4% hjá körlum og 13,0% hjá konum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkaður kreatínfosfókínasi

Í rannsóknnum 121-102 og 121-103 var tíðni hámarks kreatínfosfókínasa >5-föld eðlileg efri mörk 7,9% við notkun D-IVA/TEZ/VNZ. Af þeim þátttakendum sem fengu meðferð með D-IVA/TEZ/VNZ hættu 0,2% á meðferð vegna fosfókínasahækkunar.

Börn

Öryggisupplýsingar um D-IVA/TEZ/VNZ í rannsókn 121-105, hópi B1, voru metnar hjá 78 einstaklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 6 til yngri en 12 ára. Öryggisupplýsingar um D-IVA/TEZ/VNZ í rannsókn 121-102 og rannsókn 121-103 voru metnar hjá 67 einstaklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 12 til yngri en 18 ára. Almenn er samræmi á milli öryggisupplýsinga hjá börnum og fullorðnum sjúklingum.

Transamínasahækkanir

Í rannsóknnum 121-105, hópi B1, hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 6 til yngri en 12 ára var tíðni hámarkstransamínasa (ALAT eða ASAT) >8-föld, >5-föld eða >3-föld eðlileg efri mörk 0,0%, 1,3% og 3,8%, í sömu röð. Engir sjúklingar sem fengu Alyftrek voru með hækkaða transamínasa >3-föld eðlileg efri mörk ásamt hækkuðum heildargallrauða >2-föld eðlileg efri mörk eða hættu á meðferð vegna hækkaðra transamínasa (sjá kafla 4.4).

Útbrot

Meðan á rannsókn 121-105 stóð hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára fengu 4 (5,1%) þátttakendur a.m.k. 1 tilvik útbrot. Útbrotin voru væg að alvarleika. Útbrotin leiddu ekki til þess að meðferð væri hætt eða að gert væri hlé á henni.

Ógagnsæi augasteins

Meðan á rannsókn 121-105 stóð hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára kom ógagnsæi augasteins fyrir hjá 1 (1,3%) einstaklingi með slímseigjusjúkdóm.

Aðrir sérstakir hópar

Upplýsingar um öryggi notkunar D-IVA/TEZ/VNZ voru almennt svipaðar hjá öllum undirhópum sjúklinga, þ.m.t. greining eftir aldri, kyni, prósentuhlutfalli áætlaðs einnar sekúndu fráblástursrúmmáls (ppFEV₁) í upphafi og landsvæðum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmtun Alyftrek. Meðferð við ofskömmtun felst í almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur öndunarfæralyf, ATC-flokkur: R07AX33

Verkunarháttur

VNZ og TEZ eru CFTR bæt看 (correctors) sem bindast við mismunandi staði á CFTR próteininu og saman auðvelda þau vinnslu og flutning valinna stökkbreyttra forma CFTR (þ.m.t. *F508del*-CFTR) til þess að auka magn CFTR próteins sem flutt er að frumuyfirborðinu, samanborið við sameindirnar einar sér. D-IVA eykur líkurnar á að CFTR próteinið opni göng (gating) á frumuyfirborðinu.

Samanlögð áhrif VNZ, TEZ og D-IVA eru aukið magn og virkni CFTR á frumuyfirborðinu, sem leiðir til aukinnar virkni CFTR sem mæld er með bæði CFTR miðluðum klóríðflutningum *in vitro* og með klóríði í svita hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm.

CFTR klóríðflutningspróf í Fischer skjaldkirtilsfrumum úr rottum sem tjá stökkbreytt CFTR

Klóríðflutningssvörun stökkbreytts CFTR próteins við D-IVA/TEZ/VNZ var ákvarðað með Ussing raflífeðlisfræðilegum hólfarannsóknunum með uppröðun frumulína af Fischer skjaldkirtilsfrumum úr rottum (Fischer Rat Thyroid, FRT) sem höfðu fengið genaleiðslu með einstökum CFTR stökkbreytingum. D-IVA/TEZ/VNZ jók klóríðflutning í FRT-frumum sem tjá valdar CFTR stökkbreytingar.

Þröskuldur *in vitro* svörunar klóríðflutnings var skilgreindur sem hrein aukning um að minnsta kosti 10% umfram upphafsgildi vegna þess að það hefur spágildi, eða gera má ráð fyrir að það hafi spágildi, um klíniska svörun. Með tilliti til einstakra stökkbreytinga hafði umfang hreinnar breytingar umfram upphafsgildi á CFTR-miðluðum klóríðflutningi *in vitro* ekki fylgni við umfang klínískrar svörunar.

Þegar um slímseigjusjúkdóm er að ræða mun ein CFTR stökkbreyting sem sýnir svörun við D-IVA/TEZ/VNZ samkvæmt *in vitro* niðurstöðum í FRT-frumum líklega leiða til klínískrar svörunar.

Í töflu 4 eru taldar upp CFTR stökkbreytingar sem falla undir ábendinguna um meðferð með Alyftrek. Það að CFTR stökkbreytingarnar sem taldar eru upp í þessari töflu séu til staðar skal hvorki nota í stað greiningar á slímseigjusjúkdómi, né sem einu ástæðuna fyrir ávísun lyfsins.

Tafla 4: Listi yfir CFTR stökkbreytingar sem greint hefur verið að sýna svörun við D-IVA/TEZ/VNZ samkvæmt klínískum og/eða <i>in vitro</i> niðurstöðum				
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*

Tafla 4: Listi yfir CFTR stökkbreytingar sem greint hefur verið að sýna svörun við D-IVA/TEZ/VNZ samkvæmt klínískum og/eða in vitro niðurstöðum

3791C/T	F1074L [#]	I1398S	P750L	S549R*
3849+10kbC→T [†]	F1078S	I148L	P798S	S557F
3850G→A	F1099L [#]	I148N	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148T;H609R [‡]	P99L	S589N [#]
4193T→G	F191V [#]	I175V [#]	Q1012P	S624R
546insCTA [#]	F200I	I331N	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del [#]	I336K*	Q1209P	S737F [#]
711+3A→G [†]	F311L [#]	I336L	Q1291H	S821G
A1006E [#]	F312del	I444S	Q1291R [#]	S898R
A1025D	F433L	I497S	Q1313K	S912L [#]
A1067P	F508C;S1251N [#]	I502T*	Q1352H	S912L;G1244
A1067T [#]	F508del*	I506L	Q151K	V [‡]
A1067V	F508del;R1438W [‡]	I506T	Q179K	S912T
A107G	F575Y [#]	I506V	Q237E [#]	S945L*
A1081V	F587I	I506V;D1168G [‡]	Q237H [#]	S955P
A1087P	F587L	I521S	Q237P	S977F [#]
A120T [#]	F693L(TTG)	I530N	Q30P	S977F;R1438
A1319E	F87L	I556V	Q359K/T360K [‡]	W [‡]
A1374D	F932S	I586V	Q359R [#]	T1036N [#]
A141D	G1047D	I601F [#]	Q372H	T1057R
A1466S	G1047R	I601T	Q452P	T1086A
A155P	G1061R	I618N	Q493L	T1086I
A234D [#]	G1069R [#]	I618T [#]	Q493R	T1246I
A234V	G1123R	I86M	Q552P	T1299I
A238V	G1173S	I980K [#]	Q98P	T1299K
A309D	G1237V	K1060T [#]	Q98R [#]	T164P
A349V [#]	G1244E*	K162E	R1048G	T338I [#]
A357T	G1244R	K464E	R1066C	T351I
A455E*	G1247R	K464N	R1066G	T351S
A455V	G1249E	K522E	R1066H*	T351S;R851L
A457T	G1249R [#]	K522Q	R1066L	[‡]
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;R6	T908N
A566D	G178E [#]	L1227S	68C [‡]	T990I
A613T	G178R [#]	L1324P [#]	R117G [#]	V1008D
A62P	G194R [#]	L1335P [#]	R117H	V1010D
A72D	G194V [#]	L137P	R117L [#]	V1153E [#]
A872E	G213E	L137R	R117L;L997F [‡]	V11I
c.1367_1369dupTT	G213E;R668C [‡]	L1388P	R117P [#]	V1240G [#]
G	G213V	L1480P [#]	R1239S	V1293G [#]
C225R	G226R	L159S	R1283G	V1293I
C491R	G239R	L15P [#]	R1283M [#]	V1415F
C590Y	G253R	L15P;L1253F [‡]	R1283S [#]	V201M [#]
C866Y	G27E	L165S	R1438W	V232A
D110E [#]	G27R	L167R	R248K	V232D [#]
D110H [#]	G314E [#]	L206W*	R258G [#]	V317A
D110N	G314R	L210P	R297Q	V322M
D1152A	G424S	L293P	R31L [#]	V392G

Tafla 4: Listi yfir CFTR stökkbreytingar sem greint hefur verið að sýna svörun við D-IVA/TEZ/VNZ samkvæmt klínískum og/eða in vitro niðurstöðum				
D1152H*	G437D	L327P	R334L [#]	V456A
D1270N [#]	G451V	L32P	R334Q [#]	V456F
D1270Y	G461R	L333F	R347H [#]	V520F
D1312G	G461V	L333H	R347L [#]	V520I
D1377H	G463V	L346P [#]	R347P*	V562I;A1006
D1445N	G480C	L441P	R352Q*	E [‡]
D192G [#]	G480D	L453S	R352W [#]	V562L
D192N	G480S	L467F	R516G	V591A
D373N	G500D	L558F	R516S	V603F
D426N	G545R	L594P	R553Q [#]	V920L
D443Y [#]	G551A	L610S	R555G	V920M
D443Y;G576A;R6	G551D*	L619S	R560S	V93D
68C ^{‡#}	G551R	L633P	R560T	W1098C*
D513G	G551S [#]	L636P	R600S	W1282G
D529G	G576A;R668C [#]	L88S	R709Q	W1282R*
D565G	G576A;S1359Y [‡]	L927P	R74Q [#]	W202C
D567N	G622D [#]	L967F;L1096R [‡]	R74Q;R297Q [‡]	W361R
D572N	G622V	L973F	R74Q;V201M;D1	W496R
D579G [#]	G628A	M1101K*	270N [‡]	Y1014C [#]
D58H	G628R	M1101R	R74W [#]	Y1032C [#]
D58V	G85E*	M1137R	R74W;D1270N [#]	Y1032N
D614G [#]	G85V	M1137V	R74W;R1070W;D	Y1073C
D651H	G91R	M1210K	1270N [‡]	Y1092H
D651N	G930E	M150K	R74W;S945L [‡]	Y109C
D806G	G970D [#]	M150R	R74W;V201M [#]	Y109H
D924N [#]	G970S	M152L	R74W;V201M;D1	Y109N [#]
D979A	G970V	M152V [#]	270N [#]	Y122C
D979V [#]	H1054D*	M265R [#]	R74W;V201M;L9	Y1381H
D985H	H1079P	M348K	97F [‡]	Y161C
D985Y	H1085P	M394L	R751L	Y161D
D993A	H1085R	M469V	R75L [#]	Y161S [#]
D993G	H1375N	M498I	R75Q;L1065P [‡]	Y301C
D993Y	H1375P [#]	M952I	R75Q;N1088D [‡]	Y517C
E1104K	H139L [#]	M952T	R75Q;S549N [‡]	Y563N*
E1104V	H139R	M961L	R792G [#]	Y569C
E1126K	H146R		R792Q	Y89C
E116K [#]			R810G	Y913C
			R851L	Y913S
			R933G [#]	Y919C
			S1045Y	
			S108F	
Sumir einstaklingar með slímseigjusjúkdóm eru með tvær mjög sjaldgæfar <i>CFTR</i> stökkbreytingar sem ekki eru <i>F508del</i> stökkbreytingar og ekki eru taldar upp í töflu 4. Séu þeir ekki með tvær stökkbreytingar af flokki I (núll) (stökkbreytingar sem þekkt er að mynda ekki <i>CFTR</i> prótein (sjá kafla 4.1) gætu þeir svarað meðferð. Í þeim tilvikum má íhuga notkun Alyftrek þegar lækningin telur mögulegan ávinning vega þyngra en mögulega áhættu og þá undir nánú eftirliti læknis. Einstaklingsbundna greiningu á slímseigjusjúkdómi skal byggja á leiðbeiningum um greiningu og klínisku mati vegna þess að talsverður breytileiki er á svipgerð einstaklinga sem hafa sömu arfgerð. * Stökkbreytingar sem byggjast á klínískum gögnum. [‡] Splæsistökkbreytingar sem ekki eru grundvallarstökkbreytingar þar sem verkun er ályktuð út frá klínískum gögnum um aðra <i>CFTR</i> miðla vegna þess að þessar stökkbreytingar henta illa til FRT-prófunar.				

Tafla 4: Listi yfir CFTR stökkbreytingar sem greint hefur verið að sýna svörun við D-IVA/TEZ/VNZ samkvæmt klínískum og/eða in vitro niðurstöðum

‡ Flóknar/samsettar stökkbreytingar þar sem margar stökkbreytingar voru á einni samsætu á *CFTR* geninu. Þær er til staðar óháð því hvort stökkbreytingar séu á hinni samsætunni.

¶ N1303K er ályktuð út frá klínískum gögnum um IVA/TEZ/ELX í samsettri meðferð með IVA og studd gögnum úr HBE-prófi (Human Bronchial Epithelial assay).

Stökkbreytingar eru ályktaðar út frá FRT-gögnum úr TEZ/IVA eða IVA einlyfjameðferð þar sem jákvæð svörun segir til um klíníska svörun.

Stökkbreytingar sem taldar eru upp án athugasemda byggjast á FRT-prófinu með D-IVA/TEZ/VNZ þar sem jákvæð svörun segir til um klíníska svörun.

Lyfhrif

Áhrif á klóríð í svita

Í rannsókn 121-102 (einstaklingar með slímseigjusjúkdóm sem voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingar og *CFTR* stökkbreytingar sem spáir annaðhvort fyrir um enga framleiðslu á *CFTR* próteini eða á *CFTR* próteini sem flytur ekki klóríð og sýnir enga svörun við öðrum *CFTR* miðlum (IVA og TEZ/IVA) *in vitro*) var munurinn á meðferð með D-IVA/TEZ/VNZ samanborið við IVA/TEZ/ELX hvað varðar heildarbreytingu að meðaltali á klóríði í svita frá upphafsgildi til og með 24 viku -8,4 mmól/l (95% CI: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

Í rannsókn 121-103 (einstaklingar með slímseigjusjúkdóm sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar, arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og annaðhvort stökkbreytingar sem hefur áhrif á göng eða er með lágmarksvirkni eða a.m.k. eina stökkbreytingu sem sýnir svörun við IVA/TEZ/ELX án *F508del* stökkbreytingar) var munurinn á meðferð með D-IVA/TEZ/VNZ samanborið við IVA/TEZ/ELX hvað varðar heildarbreytingu að meðaltali á klóríði í svita frá upphafsgildi til og með 24 viku -2,8 mmól/l (95% CI: -4,7; -0,9; $P = 0,0034$).

Í rannsókn 121-105, hópi B1 (einstaklingar með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 6 ára til yngri en 12 ára með að minnsta kosti eina stökkbreytingu sem sýndi svörun við IVA/TEZ/ELX), var heildarbreyting að meðaltali á klóríði í svita frá upphafsgildi til og með 24 viku -8,6 mmól/l (95% CI: -11,0; -6,3).

Áhrif á hjarta og æðar

Áhrif á QT bil

Við útsetningu sem jafngilti allt að 6-faldri þeirri útsetningu sem kemur fram við hámarksskammt af VNZ og við skammta sem voru allt að 3-faldir ráðlagðir hámarksskammtar af TEZ og D-IVA varð ekki klínískt mikilvæg lenging á QT/QTc bilinu hjá heilbrigðum einstaklingum.

Verkun og öryggi

Verkun D-IVA/TEZ/VNZ hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 12 ára og eldri var metin í tveimur, 3. stigs, tvíblindum rannsóknum með samanburði við IVA/TEZ/ELX (rannsóknir 121-102 og 121-103). Lyfjahvörf, öryggi og verkun D-IVA/TEZ/VNZ hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 6 ára til yngri en 12 ára styðjast við rannsóknir á D-IVA/TEZ/VNZ hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 12 ára og eldri (rannsóknir 121-102 og 121-103) og viðbótarniðurstöðum úr opinni, 3. stigs rannsókn (rannsókn 121-105, hópur B1).

Rannsóknir 121-102 og 121-103

Rannsókn 121-102 var 52 vikna, slembiröðuð, tvíblind, rannsókn með samanburði við IVA/TEZ/ELX hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm sem voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingar og *CFTR* stökkbreytingar sem spáir annaðhvort fyrir um enga framleiðslu á *CFTR* próteini eða *CFTR* prótein sem flytur ekki klóríð og sýnir enga svörun við öðrum *CFTR* miðlum (IVA og TEZ/IVA)

in vitro. Alls fengu 398 einstaklingar með slímseigjusjúkdóm, 12 ára og eldri, IVA/TEZ/ELX á 4 vikna undirbúningstímabili (run-in period) og var síðan slembiraðað til að fá D-IVA/TEZ/VNZ eða IVA/TEZ/ELX meðan á 52 vikna meðferðartímabilinu stóð. Meðalaldurinn var 30,8 ár (á bilinu 12,2 ár til 71,6 ár; 14,3% voru yngri en 18 ára) og 41% voru konur og 59% karlar. Eftir 4 vikna undirbúningstímabilið var upphafsgildi ppFEV₁ að meðaltali 67,1% (á bilinu: 28,0 til 108,6), upphafsgildi CFQ-R RD var að meðaltali 84,4 (á bilinu 22,2 til 100) og upphafsgildi klóríðs í svita var að meðaltali 53,9 mmól/l (á bilinu: 10,0 mmól/l til 113,5 mmól/l).

Rannsókn 121-103 var 52 vikna, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við IVA/TEZ/ELX hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm sem höfðu eina af eftirfarandi arfgerðum: voru arfhreindir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar, arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og annaðhvort stökkbreytingar sem hefur áhrif á göng eða er með lágmarksvirkni, eða a.m.k. eina stökkbreytingu sem sýnir svörun við IVA/TEZ/ELX án *F508del* stökkbreytingar. Alls fengu 573 einstaklingar með slímseigjusjúkdóm, 12 ára og eldri, IVA/TEZ/ELX á 4 vikna undirbúningstímabili (run-in period) og var síðan slembiraðað til að fá D-IVA/TEZ/VNZ eða IVA/TEZ/ELX meðan á 52 vikna meðferðartímabilinu stóð. Meðalaldurinn var 33,7 ár (á bilinu 12,2 ár til 71,2 ár; 13,8% voru yngri en 18 ára) og 48,9% voru konur og 51,1% karlar. Eftir 4 vikna undirbúningstímabilið var upphafsgildi ppFEV₁ að meðaltali 66,8 prósentustig (á bilinu: 36,4 til 112,5), upphafsgildi CFQ-R RD var að meðaltali 85,7 (á bilinu 27,8 til 100) og upphafsgildi klóríðs í svita var að meðaltali 42,8 mmól/l (á bilinu: 10,0 mmól/l til 113,3 mmól/l).

Í báðum rannsóknunum var aðalendapunkturinn mat á því hvort verkun væri ekki lakari m.t.t. heildarbreytingar á ppFEV₁ að meðaltali frá upphafsgildi til og með viku 24. Lykilaukaendapunkturinn var mat á því hvort verkun hefði yfirburði m.t.t. heildarbreytingar að meðaltali frá upphafsgildi klóríðs í svita til og með viku 24.

Sjá samantekt á aðalniðurstöðum verkunar í rannsóknum 121-102 og 121-103 í töflu 5.

Tafla 5: Greiningar á verkun í rannsókn 121-102 og rannsókn 121-103					
Greining*	Tölfræði	Rannsókn 121-102		Rannsókn 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Aðalaukapunktur					
Upphafsgildi ppFEV ₁ (prósentustig)	Meðaltal (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Heildarbreyting á ppFEV ₁ frá upphafi til og með 24. viku (prósentustig)	n	187	193	268	276
	Meðaltal minnstu fervika (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Mismunur meðaltals minnstu fervika, 95% CI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	P-gildi (einhliða) fyrir ekki lakari verkun (Non-Inferiority) [†]	<0,0001		<0,0001	
Lykilaukaendapunktur					
Upphafsgildi klóríðs í svita (mmól/l)	Meðaltal (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi til og með 24. viku (mmól/l)	n	185	194	270	276
	Meðaltal minnstu fervika (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Mismunur meðaltals minnstu fervika, 95% CI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P-gildi (tvíhliða)	<0.0001		0.0034	

Tafla 5: Greiningar á verkun í rannsókn 121-102 og rannsókn 121-103					
Greining*	Tölfræði	Rannsókn 121-102		Rannsókn 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Aðrir lykilaukaendapunktur §					
Fjöldi versnana á lungnastarfsemi til og með viku 52	Fjöldi tilvika	67	90	86	79
	Tíðni tilvika á ári	0,32	0,42	0,29	0,26
	Mismunur á tíðni, 95% CI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Heildarbreyting á CFQ-R RD stigum frá upphafi til og með 24. viku (stig)	n	186	192	268	270
	Meðaltal minnstu fervika (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Mismunur meðaltals minnstu fervika, 95% CI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : prósentuhlutfall af áætluðu einnar sekúndu fráblástursrúmmáli (percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second); CI: öryggisbil (Confidence Interval); SD: staðalfrávik (Standard Deviation); SE: staðalskekkja (Standard Error); CFQ-R RD: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (á sviði öndunarfæra) (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (respiratory domain)); SwCl: sviti í klóríði Athugið: Greiningar voru byggðar á heildargreiningarþýðinu. Heildargreiningarþýðið var skilgreint sem allir sjúklingar sem var slembiraðað sem báru þá stökkbreytingu á CFTR samsætunni sem rannsóknin beindist að og fengu að minnsta kosti 1 skammt af rannsóknarmeðferðinni. * Fjögurra vikna undirbúningstímabil af IVA/TEZ/ELX var framkvæmt til að ákvarða upphafsgildi meðferðar. † Fyrirfram skilgreind mörk fyrir að lyfið væri ekki síðra voru -3,0 prósentustig. § Enginn samanburður m.t.t. margfeldni.					

Sú meðalheildarbreyting frá upphafsgildi ppFEV₁ og sú heildarbreyting frá upphafsgildi á klóríði í svita sem komið hafði fram í viku 24 hélst til og með viku 52 í rannsóknum 121-102 og 121-103.

Rannsókn 121-105

Rannsókn 121-105 var opin rannsókn hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm með að minnsta kosti eina stökkbreytingu sem sýndi svörun við IVA/TEZ/ELX. Í hópi B1 var öryggi, þol og verkun D-IVA/TEZ/VNZ metin hjá alls 78 einstaklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 6 til yngri en 12 ára (meðalaldur 9,1 ár (á bilinu 6,2 ár til 12,0 ár), stúlkur 43,6% og drengir 56,4%) á 24 vikna meðferðartímabili. Í hópi B1 voru allir þátttakendur á meðferð með IVA/TEZ/ELX frá upphafi. Upphafsgildi ppFEV₁ á meðferð með IVA/TEZ/ELX var að meðaltali 99,7 prósentustig (á bilinu: 29,3 til 146,0), upphafsgildi CFQ-R RD á meðferð með IVA/TEZ/ELX var að meðaltali 84,8 (á bilinu 16,7 til 100) og upphafsgildi klóríðs í svita á meðferð með IVA/TEZ/ELX var að meðaltali 40,4 mmól/l (á bilinu: 11,5 mmól/l, 109,5 mmól/l).

Í rannsókn 121-105, hópi B1, voru öryggi og þol aðalendapunktarnir. Endapunktur verkunar voru heildarbreyting á ppFEV₁, heildarbreyting á klóríði í svita, heildarbreyting á CFQ-R öndunar færaskori og fjöldi versnana á lungnastarfsemi til og með viku 24.

Sjá samantekt á niðurstöðum verkunar í töflu 6.

Tafla 6: Greiningar á verkun, rannsókn 121-105 (hópur B1)		
Greining	Tölfræði	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Aukaendapunktur verkunar		
Upphafsgildi ppFEV ₁	Meðaltal (SD)	99,7 (15,1)
Upphafsgildi klóríðs í svita	Meðaltal (SD)	40,4 (20,9)
Heildarbreyting á ppFEV ₁ frá upphafi til og með 24. viku (prósentustig)	Meðaltal minnstu fervika (95% CI)	0,0 (-2,0; 1,9)

Tafla 6: Greiningar á verkun, rannsókn 121-105 (hópur B1)		
Greining	Tölfræði	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Aukaendapunktur verkunar		
Heildarbreyting á klóríði í svita frá upphafi til og með 24. viku (mmól/l)	Meðaltal minnstu fervika (95% CI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarfæraskori frá upphafi til og með 24. viku (stig)	Meðaltal minnstu fervika (95% CI)	3,9 (1,5; 6,3)
Fjöldi versnana á lungnastarfsemi til og með viku 24	Tíðni tilvika á ári	0,15
CI: öryggisbil; ppFEV ₁ : prósentuhlutfall af áætluðu 1 sekúndu fráblástursrúmmáli; SD: staðalfrávik; CFQ-R: spurningalisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm-endurskoðaður (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised)		

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á D-IVA/TEZ/VNZ hjá einum eða fleiri undirhópum barna við slímseigjusjúkdóm (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf VNZ, TEZ and D-IVA eru svipuð hjá heilbrigðum fullorðnum þátttakendum og einstaklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftir að skömmtnun D-IVA/TEZ/VNZ einu sinni á sólarhring er hafin nær plasmáþétti jafnvægi innan 20 daga fyrir VNZ, innan 8 daga fyrir TEZ og innan 8 daga fyrir D-IVA.

Við skömmtnun D-IVA/TEZ/VNZ við jafnvægi er uppsöfnunarhlutfallið samkvæmt AUC um það bil 6,09 fyrir VNZ, 1,92 fyrir TEZ og 1,74 fyrir D-IVA. Lykilbreytur í lyfjahvörfum D-IVA/TEZ/VNZ við jafnvægi hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm, 12 ára og eldri, eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Meðalgildi (SD) lyfjahvarfabreytna VNZ, TEZ og D-IVA við jafnvægi hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm, 12 ára og eldri			
Skammtur	Virkt innihaldsefni	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24klst.} (µg·klst./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: staðalfrávik; C _{max} : hámarksþétti (maximum observed concentration); AUC _{0-24klst.} : flatarmál undir ferli samanborið við tímaferil við jafnvægi.			

Frásög

VNZ, TEZ, og D-IVA frásogast með miðgildi (bil) tímans fram að hámarksþétti (t_{max}) sem nemur um það bil 7,80 klst. (3,70 til 11,9 klst.), 1,60 klst. (1,40 til 1,70 klst.) og 3,7 klst. (2,7 til 11,4 klst.), í sömu röð.

Útsetning (AUC) fyrir VNZ eykst um það bil 4- til 6-falt þegar það er gefið með máltíð sem inniheldur fitu samanborið við þegar það er gefið á fastandi maga. Útsetning fyrir (AUC) D-IVA eykst um það bil 3- til 4-falt þegar það er gefið með máltíð sem inniheldur fitu samanborið við þegar það er gefið á fastandi maga, en matur hefur engin áhrif á útsetningu fyrir TEZ (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Próteinbinding VNZ og D-IVA í plasma er >99%, aðallega við albúmín og alfa 1-sýruglýkóprótein. TEZ er um það bil 99% bundið plasmapróteinum, aðallega albúmíni.

Eftir inntöku D-IVA/TEZ/VNZ, var meðalgildi dreifingarrúmmáls ($\pm$ SD) VNZ, TEZ og D-IVA 90,4 l (31,3); 123 l (43,2) og 157 l (47,3), í sömu röð. VNZ, TEZ and D-IVA dreifast (partition) ekki sérstaklega (preferentially) inn í rauð blóðkorn hjá mönnum.

Umbrot

VNZ umbrottnar mikið hjá mönnum, aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5. VNZ hefur ekkert meiriháttar umbrotsefni í blóði.

TEZ umbrottnar mikið hjá mönnum, aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5. Eftir að heilbrigðir karlkyns einstaklingar tóku inn stakan 100 mg skammt af 14 C-TEZ voru M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ þrjú helstu umbrotsefni TEZ í blóði hjá mönnum. M1-TEZ er álíka virkt og TEZ og er talið lyfjafræðilega virkt. M2-TEZ er miklu minna lyfjafræðilega virkt en TEZ eða M1-TEZ og M5-TEZ er ekki talið vera lyfjafræðilega virkt. Annað minniháttar umbrotsefni í blóði, M3-TEZ, myndast við beina glúkúróníðtengingu TEZ.

D-IVA umbrottnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4/5 og myndar tvö helstu umbrotsefnin í blóði, M1-D-IVA og M6-D-IVA. M1-D-IVA hefur um það bil einn fimmta af virkni D-IVA og er talið lyfjafræðilega virkt. M6-D-IVA er ekki talið lyfjafræðilega virkt.

Brotthvarf

Eftir inntöku D-IVA/TEZ/VNZ voru meðalgildi úthreinsunar ($\pm$ SD) VNZ, TEZ og D-IVA 1,18 (0,455) l/klst., 0,937 (0,338) l/klst. og 6,52 (2,77) l/klst., í sömu röð. Lokahelmingunartími ($\pm$ SD) VNZ, TEZ og D-IVA eftir inntöku samsettra taflna með föstum skömmtum af IVA/TEZ/VNZ er að meðaltali um það bil 54,0 (10,1) klst., 92,4 (23,1) klst. og 17,3 (2,67) klst., í sömu röð. Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu á þýðinu er meðaltal (SD) virks helmingunartíma VNZ, TEZ og D-IVA eftir inntöku samsettra taflna með föstum skömmtum af D-IVA/TEZ/VNZ hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm um það bil 92,8 (30,2) klst., 22,5 (5,85) klst. og 19,2 (8,71) klst., í sömu röð.

Útskilnaður

Eftir inntöku 14 C-VNZ eins sér varð brotthvarf geislavirkinnar að mestu leyti (91,6%) með hægðum, aðallega sem umbrotsefni.

Eftir inntöku 14 C-TEZ eins sér útskildist mestur hluti skammtsins (72%) með hægðum (óbreyttur eða sem M2-TEZ) og um 14% endurheimtist í þvagi (aðallega sem M2-TEZ), sem leiddi til 86% meðaltals heildarútskilnaðar allt að 26 dögum eftir inntöku.

Forklínískar upplýsingar sýna að meirihluti 14 C-D-IVA útskilst með hægðum. Aðalumbrotsefni D-IVA sem útskildust voru M1-D-IVA og M6-D-IVA. Búið er við að útskilnaður D-IVA hjá mönnum sé svipaður og útskilnaður IVA, á grundvelli svipaðrar uppbyggingar (tvívetnistengd samsæta IVA) og forklínískra upplýsinga.

Eftir inntöku 14 C-IVA eins sér varð brotthvarf IVA að mestu leyti (87,8%) með hægðum eftir umbrot þess. Brotthvarf IVA og umbrotsefna þess í þvagi var í lágmarki (aðeins 6,6% af IVA endurheimtist í þvagi).

Skert lifrarstarfsemi

D-IVA/TEZ/VNZ hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Eftir að einstaklingar með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi tóku inn

stakan skammt af D-IVA/TEZ/VNZ varð um það bil 30% minni heildarútsetning fyrir VNZ hjá þeim, sambærileg heildarútsetning fyrir TEZ og 20% minni heildarútsetning fyrir D-IVA samanborið við heilbrigða einstaklinga sem valdir voru með tilliti til þess lýðfræðilegir þættir væru sambærilegir.

Skert nýrnastarfsemi

Útskilnaður VNZ, TEZ, and D-IVA í þvagi er hverfandi (sjá Brotthvarf).

VNZ eitt sér eða í samsettri meðferð með TEZ og D-IVA hefur hvorki verið rannsakað hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm með verulega skerta nýrnastarfsemi [áætlaður gauksliúunarhraði (eGFR) minni en 30 ml/mín.] né hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum hópa var útsetning fyrir VNZ svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (N = 126; eGFR 60 til minni en 90 ml/mín/1,73 m²) og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (N = 2; eGFR 30 til minni en 60 ml/mín/1,73 m²) miðað við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi (N = 580; eGFR 90 ml/mín/1,73 m² eða meiri).

Á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum hópa var útsetning fyrir TEZ svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (N = 172; eGFR 60 til minni en 90 ml/mín/1,73 m²) og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (N = 8; eGFR 30 til minni en 60 ml/mín/1,73 m²) miðað við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi (N = 637; eGFR 90 ml/mín/1,73 m² eða meiri).

Á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum hópa var útsetning fyrir D-IVA svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (N = 132; eGFR 60 til minni en 90 ml/mín/1,73 m²) og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (N = 2; eGFR 30 til minni en 60 ml/mín/1,73 m²) miðað við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi (N = 577; eGFR 90 ml/mín/1,73 m² eða meiri) (sjá kafla 4.2).

Kynþættir

Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir VNZ samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hópa hjá hvítum (N = 664) og ekki hvítum (N = 44). Þeir sem ekki voru af hvíta kynþættinum voru 9 svartir eða afrískir Bandaríkjamenn, 7 asískir, 7 einstaklingar af fjölþættum kynþáttauppruna, 2 af bandarískum eða Alaska-frumbyggjaættum, 2 einstaklingar af öðrum uppruna og 17 með óskráðan uppruna.

Mjög takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf hópa benda til sambærilegrar útsetningar fyrir TEZ hjá hvítum (N = 652) og ekki hvítum (N = 8). Þeir sem ekki voru af hvíta kynþættinum voru 5 svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna og 3 innfæddir frá Hawai eða öðrum Kyrrahafseyjum.

Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf D-IVA, samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hópa, hjá hvítum (N = 670) og ekki hvítum (N = 41). Þeir sem ekki voru af hvíta kynþættinum voru 18 svartir eða afrískir Bandaríkjamenn, 2 asískir, 3 einstaklingar með uppruna frá fleiri en einum kynþætti, 1 einstaklingur af öðrum uppruna og 17 með óskráðan uppruna.

Kyn

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hópa er enginn klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir VNZ (433 karlar samanborið við 275 konur), TEZ og D-IVA milli karla og kvenna.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á D-IVA/TEZ/VNZ tóku til 2 einstaklinga með slímseigjusjúkdóm 65 ára og eldri. Þessi fjöldi nægir ekki til að ákvarða hvort viðbrögð hjá þessum sjúklingum séu önnur en hjá yngri einstaklingum með slímseigjusjúkdóm (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Börn með slímseigjusjúkdóm 6 til yngri en 18 ára

Útsetning fyrir VNZ, TEZ og D-IVA sem fram kom í 3. Stigs rannsóknum og ákvörðuð var með greiningum á lyfjahvörfum hópa er sýnd eftir aldurshópi í töflu 8. Útsetningargildi fyrir VNZ, TEZ og D-IVA hjá einstaklingum á aldrinum 6 til yngri en 18 ára eru innan þess bils sem sést hefur hjá fullorðnum einstaklingum með slímseigjusjúkdóm.

Tafla 8: Meðalútsetning (SD) fyrir vanzacaftori, tezacaftori og deutivacaftori eftir aldurshópi						
Aldurshópur	Þyngd	Skammtur	VNZ AUC _{0-24klst.} (µg·klst./ml)	TEZ AUC _{0-24klst.} (µg·klst./ml)	M1-TEZ AUC _{0-24klst., ss} (µg·klst./ml)	D-IVA AUC _{0-24klst.} (µg·klst./ml)
6 til <12 ára,	<40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg á sólarhring/ TEZ 60 mg á sólarhring/ D-IVA 150 mg á sólarhring	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg á sólarhring/ TEZ 100 mg á sólarhring/ D-IVA 250 mg á sólarhring	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 til <18 ára	- (N = 66)	VNZ 20 mg á sólarhring/ TEZ 100 mg á sólarhring/ D-IVA 250 mg á sólarhring	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥18 ár	- (N = 414)	VNZ 20 mg á sólarhring/ TEZ 100 mg á sólarhring/ D-IVA 250 mg á sólarhring	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: staðalfrávik; AUC _{0-24klst.} : Flatarmál undir ferli samanborið við tímaferil við jafnvægi;						

5.3 Forklínískar upplýsingar

Vanzacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Frjósemi og meðganga

VNZ var hvorki vansköpunarvaldandi hjá rottum við 10 mg/kg/sólarhring né hjá kanínum við 40 mg/kg/sólarhring (um það bil 30-faldur og 22-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á AUC gildum VNZ, í sömu röð).

VNZ hafði engin áhrif á frjósemi eða þroska snemma á fósturvísisskeiði hjá rottum við skammta til inntöku sem voru allt að 12,5 mg/kg/sólarhring hjá karldýrum og 10 mg/kg/sólarhring hjá kvendýrum (um það bil 19-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn hjá karldýrum og 30-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn hjá kvendýrum, byggt á AUC gildum fyrir vanzacaftor). VNZ fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum.

Tezacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. TEZ fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á ungar rottur sem voru útsettar frá 7. degi til 35. dags eftir got (postnatal day, PND 7-35) sýndu dauðsföll og dauðvona dýr, jafnvel við litla skammta. Niðurstöður voru skammtaháðar og almennt alvarlegri eftir því sem gjöf tezacaftor skammta hófst fyrr eftir got. Útsetning hjá rottum frá 21.-49. dags eftir got sýndi ekki eiturverkanir af stærsta skammtinum, sem gaf um það bil tvöfalda þá útsetningu sem ætluð er mönnum. Tezacaftor og umbrotsefni þess, M1-TEZ, eru hvarfefni P-glýkópróteins. Lægri gildi P-glýkópróteinvirkni í heila hjá ungum rottum leiddu til hærri gilda tezacaftors og M1-TEZ í heila. Þessar niðurstöður skipta líklega ekki máli fyrir þau börn sem lyfið er ætlað, sem eru 6 ára og eldri, en hjá þeim eru gildi tjáningar P-glýkópróteins jafngild þeim gildum sem sjást hjá fullorðnum.

Frjósemi og meðganga

TEZ hafði engin áhrif á frjósemi eða þroska snemma á fósturvísisskeiði hjá rottum við skammta til inntöku sem voru allt að 200 mg/kg/sólarhring hjá karldýrum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kvendýrum (um það bil 3-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn hjá karldýrum og 3-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn hjá kvendýrum, byggt á AUC gildum fyrir tezacaftor).

Deutivacaftor

D-IVA er tvívetnissamsæta IVA og líkindi milli eiturverkana þeirra voru staðfest með 13 vikna rannsókn á eiturverkunum hjá rottum. Engar viðbótarrannsóknir á eiturverkunum voru gerðar fyrir D-IVA þar sem niðurstöður um eiturverkanir úr rannsóknum á IVA eru taldar nægja til að lýsa eiturverkunum D-IVA.

Hvað IVA varðar benda forklínískar upplýsingar ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Frjósemi og meðganga (IVA)

Mörkin fyrir engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) á frjósemi voru 100 mg/kg/sólahring (8-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanlögðu AUC fyrir IVA og umbrotsefni þess) hjá karlkyns rottum og 100 mg/kg/sólarhring (5-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn byggt á samanlögðu AUC fyrir IVA og umbrotsefni þess) hjá kvenkyns rottum.

Í rannsókninni sem gerð var fyrir og eftir got olli IVA lækkun á viðmiðunargildum fyrir lífslíkur og mjólkurmyndun sem og minnkun á þyngd unga. Mörkin fyrir engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) á lífvænleika og vöxt unga samsvöruðu útsetningu sem var u.þ.b. 5-föld altæk útsetning fyrir IVA og umbrotsefnum þess þegar það var gefið fullorðnum einstaklingum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. IVA fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum og kaninum.

Ung dýr

Drer kom fram hjá ungum rottum sem fengu skammta af IVA frá 7. degi eftir fæðingu til og með 35. degi sem voru 10 mg/kg/sólarhring og stærri (0,3-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn á grundvelli altækrar útsetningar fyrir IVA og umbrotsefnum þess). Þetta hefur ekki komið fram hjá fósturum kvenkyns rottna sem fengu meðferð með IVA frá 7. degi til 17. dags meðgöngu, ekki hjá 7 vikna gömlum rottuungum sem voru útsettir fyrir IVA með mjólk upp að ákveðnu marki og fram að 20. degi eftir fæðingu, né heldur hjá 3,5 til 5 mánaða gömlum hundum sem fengu meðferð með IVA. Hugsanlegt mikilvægi þessara niðurstöðna fyrir menn er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta samsettrar meðferðar hjá rottum sem fólu í sér samhliða gjöf VNZ, TEZ og D-IVA til þess að meta hugsanlegar samlegðar og/eða samverkandi eiturverkanir sýndu engar óvæntar eiturverkanir eða milliverkanir.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríumkroskarmellósi (E468)
Hýprómellósi (E464)
Hýprómellósaasetat súkkínat
Magnesíumsterat (E470b)
Örkristallaður sellulósi (E460(i))
Natríumlárylsúlfat (E487)

Filmuhúð töflu

Karmín (E120)
Skærblátt FCF (E133)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Hýprómellósi (E464)
Rautt járnnoxíð (E172)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynna úr PCTFE (pólýklórprífluoretýlen) filmu sem er samlímd á PVC (pólývínýlklóríð) filmu og innsiglið með álþynnulokun.

Pakkingastærð

Deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg filmuhúðaðar töflur

Alyftrek pakkingastærð með 56 töflum (4 álþynnur, hver með 14 töflum)

Deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg filmuhúðaðar töflur

Alyftrek pakkingastærð með 84 töflum (4 álþynnur, hver með 21 töflu)

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/en>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Louth
A91 P9KD
Írland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Norður-Írland
BT63 5UA
Bretland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): (VX24-121-107): Til þess að skilgreina nánar verkun og öryggi deutivacaftors/tezacaftors/vanzacaftors til meðferðar við slímseigjusjúkdómi hjá einstaklingum sem eru 6 ára og eldri og hafa a.m.k. eina stökkbreytingu sem ekki er af flokki I á <i>CFTR</i> (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) geninu, þ. á m. einstaklingum sem hafa tvær stökkbreytingar sem ekki eru <i>F508del</i> stökkbreytingar (t.d. <i>N1303K</i>, splæsistökkbreytingar sem ekki eru grundvallarstökkbreytingar og stökkbreytingar sem studdar eru af FRT-gögnum). Markaðsleyfishafinn skal framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn án inngrips sem byggist á gögnum úr sjúklingaskrá, samkvæmt samþykktu rannsóknaráætlun.	Lokaskýrsla um klínísku rannsókn: Desember 2030

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 125 mg af deutivacaftori, 50 mg af tezacaftori og kalsíumvanzacaftor tvíhýdrat sem jafngildir 10 mg af vanzacaftori.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Kyngið töflunum í heilu lagi.

Takið töflurnar með mat sem inniheldur fitu.

Takið tvær töflur einu sinni á sólarhring.

Opnið

Stingið inn flípanum hér fyrir neðan til að loka

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1943/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

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

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmuhúðaðar töflur
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af deutivacaftori, 20 mg af tezacaftori og kalsíumvanzacaftor tvíhýdrat sem jafngildir 4 mg af vanzacaftori.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Kyngið töflunum í heilu lagi.

Takið töflurnar með mat sem inniheldur fitu.

Takið þrjár töflur einu sinni á sólarhring.

Opnið

Stingið inn flípanum hér fyrir neðan til að loka

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1943/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

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

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmuhúðaðar töflur
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Alyftrek og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Alyftrek
3. Hvernig nota á Alyftrek
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Alyftrek
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Alyftrek og við hverju það er notað

Alyftrek er tafla sem inniheldur þrjú virk efni: deutivacaftor, tezacaftor og vanzacaftor.

Alyftrek er ætlað einstaklingum 6 ára og eldri sem eru með slímseigjusjúkdóm og að minnsta kosti eina stökkbreytingu á *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) geninu sem svarar Alyftrek. Slímseigjusjúkdómur er arfgengur sjúkdómur þar sem lungun og meltingarfærin geta stíflast af þykku, límkenndu slími. Alyftrek er ætlað til langtíma meðferðar.

Alyftrek verkar á prótein sem nefnist CFTR. Próteinið er skemmt hjá sumum einstaklingum með slímseigjusjúkdóm ef þeir hafa stökkbreytingu á *CFTR* geninu. Vanzacaftor og tezacaftor auka magn CFTR próteinsins á frumufirborðinu, en deutivacaftor eykur verkun próteinsins.

Alyftrek hjálpar þér að anda með því að bæta lungnastarfsemina. Þú gætir einnig tekið eftir því að þú veikist ekki eins oft, eða að það er auðveldara að þyngjast.

2. Áður en byrjað er að nota Alyftrek

Ekki má nota Alyftrek

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir deutivacaftori, tezacaftori, vanzacaftori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ræddu við lækinn og ekki taka töflurnar ef þetta á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Lifrarskemmdir og versnun lifrarsstarfsemi hjá einstaklingum með eða án lifrarsjúkdóms hefur komið fram hjá sumum einstaklingum sem taka ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, sem er

lyf sem hefur sömu eða svipuð innihaldsefni og Alyftrek. Versnun lifrarstarfsemi getur verið alvarleg og gæti þarfnast lifrarágræðslu.

- **Ræddu við lækinn ef þú ert með lifrarsjúkdóm** eða hefur einhvern tíma verið með slíkan sjúkdóm.

Læknirinn mun láta gera **blóðrannsóknir til þess að fylgjast með lifrarstarfseminni** áður en meðferð með Alyftrek hefst og meðan á henni stendur, sérstaklega ef blóðrannsóknir hafa áður sýnt hækkuð gildi lifrarensíma hjá þér. Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði eru algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm og einstaklingum sem eru á meðferð með Alyftrek.

Láttu lækinn vita án tafar ef þú ert með einhver einkenni um lifrarsjúkdóm. Þau eru talin upp í kafla 4.

- Tilkynnt hefur verið um þunglyndi og kvíða hjá sjúklingum sem eru að taka Alyftrek. Tilkynnt hefur verið um breytingar á hegðun og svefntruflanir hjá sumum sjúklingum sem taka ivacaftor/tezacaftor/elaxacaftor, lyf sem hefur sömu eða svipuð innihaldsefni og Alyftrek. **Ræddu við lækinn án tafar ef þú (eða einhver sem tekur lyfið) finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum, sem geta verið einkenni um þunglyndi eða önnur geðræn vandamál:** depurð, skapbreytingar, kvíði tilfinningaleg vanlíðan eða sjálfsskaða- eða sjálfsvígshugsanir, erfiðleikar með svefn og/eða óeðlileg hegðun (sjá kafla 4).
- **Ræddu við lækinn ef þú ert með nýrnasjúkdóm** eða hefur einhvern tíma verið með slíkan sjúkdóm.
- **Ef þú ert með tvær stökkbreytingar af flokki I** (stökkbreytingar sem vitað er að mynda ekki CFTR prótein) átt þú ekki að taka Alyftrek, vegna þess þá er ekki búist við því að þú sýnir svörun við lyfinu.
- **Ræddu við lækinn** áður en þú byrjar á meðferð með Alyftrek ef þú hefur fengið **lífæraígræðslu**.
- **Ræddu við lækinn ef þú hefur einhvern tíma áður tekið lyf sem inniheldur tezacaftor eða ivacaftor og hætt tímabundið eða til frambúðar á meðferðinni vegna aukaverkana.** Læknirinn gæti viljað hitta þig oftár.
- **Ræddu við lækinn ef þú notar hormónagetnaðarvörn**, til dæmis konur sem nota getnaðarvarnarpilluna. Þetta getur þýtt að þú sért líklegri til að fá útbrot á meðan þú tekur Alyftrek. Ræddu við lækinn ef þú færð útbrot á meðan þú tekur Alyftrek.
- **Læknirinn framkvæmir ef til vill augnskoðanir** áður en meðferð með Alyftrek hefst og meðan á henni stendur. Ský á augasteini (drer) án nokkurra áhrifa á sjón hefur komið fyrir hjá sumum börnum og unglingum sem fengu ivacaftor en það er svipað deutivacaftori, sem er eitt af virku efnunum í Alyftrek.

Börn yngri en 6 ára

Lyfið má ekki gefa börnum yngri en 6 ára, vegna þess að ekki er vitað hvort Alyftrek er öruggt eða hefur verkun hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Alyftrek

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á það hvernig Alyftrek virkar, eða geta aukið líkur á aukaverkunum. Einkum skaltu láta lækinn vita ef þú tekur einhver af lyfjunum sem talin eru upp hér fyrir neðan. Læknirinn gæti breytt skammti einhvers af þessum lyfjum ef þú ert að taka einhver þessara lyfja.

- **Sveppasýkingalyf** (notuð til meðferðar við sveppasýkingum). Þau eru m.a. flúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól og vorikónazól.

- **Sýklalyf** (notuð til meðferðar við bakteríusýkingum). Þau eru m.a. claritromýcin, erythromýcin, rifampicín, rifabútín og telitromýcin.
- **Flogalyf** (notuð til meðferðar við flogakrömpum eða flogum). Þau er m.a. karbamasepín, fenóbarbítal og fenýtóín.
- **Jurtalyf**. Þau eru m.a. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).
- **Ónæmisbælandi lyf** (notuð eftir líffæraígræðslu). Þau eru m.a. cíklósporín, everólímús, sírólímús og takrólímús.
- **Hjartaglýkósíð** (notuð til meðferðar við tilteknum hjartasjúkdómum). Þau er m.a. dígoxín.
- **Segavarnarlyf** (notuð til að koma í veg fyrir blóðtappa). Þau er m.a. warfarín.
- **Lyf við sykursýki**. Þau eru m.a. glimepíríð og glipizíð.
- **Lyf til að lækka blóðþrýsting**. Þau er m.a. verapamíl.

Notkun Alyftrek með mat eða drykk

Forðast skal að neyta matar og drykkja sem innihalda greipaldin meðan á meðferð stendur vegna þess að það getur aukið aukaverkanir Alyftrek með því að auka magn Alyftrek í líkamanum.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal **leita ráða hjá læknum** áður en lyfið er notað.

- **Meðganga:** Læknirinn mun aðstoða þig við að ákveða hvað sé best fyrir þig og barnið.
- **Brjóstagið:** Tezacaför hefur greinst hjá börnum sem eru á brjósti. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um hvort vanzacaför eða deutivacaför berst í brjóstamjólk, en ivacaför hefur greinst hjá börnum sem eru á brjósti. Læknirinn mun íhuga ávinning af brjóstagiðfinni fyrir barnið og ávinning af meðferðinni fyrir þig til að hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að hætta brjóstagið eða hætta á meðferðinni.

Akstur og notkun véla

Alyftrek getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli áttu ekki að aka, hjóla eða nota vélar.

Alyftrek inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Alyftrek

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Alyftrek töflur eru til í tveimur mismunandi styrkleikum Læknirinn mun ákvarða réttan skammt fyrir þig.

Ráðlagður skammtur fyrir einstaklinga með slímseigjusjúkdóm, 6 ára og eldri:

Þyngd	Skammtur á sólarhring	Styrkleiki töflu
Minni en 40 kg	Þrjár kringlóttar töflur , einu sinni á sólarhring	deutivacaför 50 mg/tezacaför 20 mg/vanzacaför 4 mg
40 kg eða meiri	Tvær hylkislaga töflur , einu sinni á sólarhring	deutivacaför 125 mg/tezacaför 50 mg/vanzacaför 10 mg

Taktu Alyftrek töflurnar með mat sem inniheldur fitu. Máltíðir og millibitar sem innihalda fitu eru meðal annars matur sem er eldaður með smjöri eða olíu og matur sem inniheldur egg. Annar matur sem inniheldur fitu er:

- Ostur, nýmjólk, mjólkurvörur úr nýmjólk, jógúrt, súkkulaði
- Kjöt, feitur fiskur
- Avókadó, hummus, vörur úr soja (tófú)
- Hnetur, orkustangir eða drykkir sem innihalda fitu.

Forðastu að neyta matar eða drykkja sem innihalda greipaldin á meðan þú ert á meðferð með Alyftrek. Sjá nánari upplýsingar í „Notkun Alyftrek með mat eða drykk“ í kafla 2.

Kyngdu töflunum í heilu lagi. Ekki tryggja, mylja eða brjóta töfluna áður en þú kyngir henni.

Taktu töfluna á um það bil sama tíma á hverjum degi. Töflurnar eru til inntöku.

Þú verður að halda áfram að nota öll önnur lyf sem þú notar, nema lækinnir segi þér að hætta því.

Ef þú ert með miðlungsmikil lifrarvandamál er ekki mælt með þessu lyfi, en lækinnir mun ákveða hvort það sé viðeigandi fyrir þig að taka lyfið.

Ef þú ert með veruleg lifrarvandamál máttu ekki taka þetta lyf. Sjá einnig *Varnaðarorð og varúðarreglur* í kafla 2.

Ef tekinn er stærri skammtur af Alyftrek en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá ráðgjöf. Ef mögulegt er skaltu hafa lyfið og þennan fylgiseðil meðferðis. Þú gætir fengið aukaverkanir, þar á meðal þær sem nefndar eru í kafla 4 hér fyrir neðan.

Ef gleymist að taka Alyftrek

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu reikna út hversu langt er síðan þú áttir að taka skammtinn sem gleymdist.

- **Ef minna en 6 klst.** eru liðnar frá því að skammtur gleymdist skaltu taka töflurnar sem gleymdust strax og hægt er. Taktu síðan töflurnar á venjulegum tíma.
- **Ef meira en 6 klst.** hafa liðið frá því að skammtur gleymdist á að sleppa skammtinum sem gleymdist og halda síðan áfram samkvæmt upprunalegri áætlun daginn eftir.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflur sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Alyftrek

Lækinnir segir þér hve lengi þú þarft að halda áfram að taka Alyftrek. Mikilvægt er að taka lyfið reglulega. Ekki gera breytingar á því nema lækinnir ráðleggi þér það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hugsanleg einkenni lifrarsjúkdóms

Hækkuð gildi lifrarendíma í blóði eru algeng hjá einstaklingum með slímseigjusjúkdóm og einstaklingum sem eru á meðferð með Alyftrek. Eftirfarandi einkenni geta bent til lifrarsjúkdóms:

- Verkur eða óþægindi hægra megin í efri hluta kviðar
- Gulnun húðar eða hvítunnar í augunum
- Lystarleysi
- Ógleði eða uppköst
- Dökkt þvag

Þunglyndi. Einkenni þess geta verið depurð eða skapbreytingar, kvíði og tilfinningaleg vanlíðan.

Láttu lækinn vita án tafar ef þú ert með einhver af þessum einkennum.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Aukin lifrarensím (merki um álag á lifur)
- Höfuðverkur
- Niðurgangur
- Magaverkir (kviðverkir)
- Nefstífla
- Sýking í efri hluta öndunarveggar (nefi og koki)
- Flensa (inflúensa)
- Roði eða eymsli í koki (verkur í munnkoki)
- Sundl
- Bakteríur í hráka

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þunglyndi
- Útbrot
- Aukinn kreatínfosfókínasi (merki um niðurbrot vöðva) í blóðprufum
- Kvíði
- Nefrennsli (bólga í nefslímhúð)
- Eyrnaverkur
- Óþægindi í eyrum
- Roði í koki
- Tónn eða suð í eyrum (eyrnasuð)
- Aukið blóðflæði í hljóðhimnu, sem getur valdið roða og bólgu (blóðsókn í hljóðhimnu)
- Truflun á starfsemi tauga í innra eyra, sem getur haft áhrif á heyrn og jafnvægi (sjúkdómur í innra eyra)
- Skútakvillar (skútaastífla)
- Ógleði
- Hnútar í brjósti (fyrirferð í brjósti)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bólga í brjósti
- Eyrnastífla
- Brjóstastækkun hjá körlum
- Breytingar á geirvörtum
- Verkur í geirvörtum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Alyftrek

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Alyftrek inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru deutivacaftor, tezacaftor og vanzacaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af deutivacaftori, 20 mg af tezacaftori og kalsíumvanzacaftor tvíhýdrat sem jafngildir 4 mg af vanzacaftori.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 125 mg af deutivacaftori, 50 mg af tezacaftori og kalsíumvanzacaftor tvíhýdrat sem jafngildir 10 mg af vanzacaftori.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: natríumkroskarmellósi (E468), hýprómellósi (E464), hýprómellósaasetat súkkínat, magnesíumsterat (E470b), örkristallaður sellulósi (E460(i)) og natríumlárylsúlfat (E487).
- Filmuhúð töflu: Karmín (E120), skærblátt (E133), hýdroxýprópýlsellulósi (E463), hýprómellósi (E464), rautt járnóxið (E172), talkúm (E553b) og títantvíoxíð (E171).

Sjá mikilvægar upplýsingar um innihald Alyftrek aftast í kafla 2.

Lýsing á útliti Alyftrek og pakkningastærðir

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmuhúðaðar töflur eru fjólubláar, kringlóttar töflur, ígreypar með „V4“ á annarri hliðinni en sléttar á hinni.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur eru fjólubláar, hylkislega töflur, ígreypar með „V10“ á annarri hliðinni en sléttar á hinni.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Louth
A91 P9KD
Írland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Norður-Írland
BT63 5UA
Bretland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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/Тел/Τηλ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu

<https://www.ema.europa.eu/en>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.