

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg филмирани таблетки
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg деутивакафтор (deutivacaftor), 20 mg тезакафтор (tezacaftor) и ванзакафтор калциев дихидрат, еквивалентен на 4 mg ванзакафтор (vanzacaftor).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg деутивакафтор (deutivacaftor), 50 mg тезакафтор (tezacaftor) и ванзакафтор калциев дихидрат, еквивалентен на 10 mg ванзакафтор (vanzacaftor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg филмирани таблетки

Лилава таблетка с кръгла форма с вдлъбнато релефно означение „V4“ от едната страна и гладка от другата страна (диаметър 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg филмирани таблетки

Лилава таблетка с форма на капсула с вдлъбнато релефно означение „V10“ от едната страна и гладка от другата страна (15 mm × 7 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Alyftrek таблетки е показан за лечение на кистозна фиброза (КФ) при пациенти на възраст 6 и повече години, които имат най-малко една различна от клас I мутация в гена на регулатора на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*) (вж. точка 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Alyftrek трябва да се предписва само от медицински специалисти с опит в лечението на КФ. Ако пациентът с КФ има неизвестен генотип, трябва да се приложи точен и валидиран метод за генотипиране, за да се потвърди наличието на най-малко една *CFTR* мутация, която е чувствителна на базата на клинични и/или *in vitro* данни (като се използва тест за

генотипиране) (вж. точка 5.1). Alyftrek трябва да се използва само при хора, диагностицирани с КФ. Диагнозата КФ трябва да се поставя въз основа на диагностичните насоки и клиничната преценка.

Има ограничен брой хора с КФ с мутации, които не са изброени в Таблица 4 и които може да са чувствителни към лечение. В тези случаи може да се обмисли прилагането на лечение, когато лекарят прецени, че потенциалните ползи надвишават потенциалните рискове, и под строг медицински контрол. Това изключва хора с КФ с две мутации от клас I (нулеви) (мутации, за които е известно, че не произвеждат CFTR протеин), тъй като не се очаква те да отговорят на терапията с модулатори (вж. точки 4.1, 4.4 и 5.1).

Дозировка

Препоръчва се наблюдение на трансаминазите (ALT и AST) и общия билирубин при всички пациенти преди започване на лечението, на всеки 3 месеца през първата година на лечението и ежегодно след това. При пациентите с анамнеза за чернодробно заболяване или повишаване на трансаминазите трябва да се помисли за по-често наблюдение (вж. точка 4.4).

Дозата за възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години трябва да се определя според Таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за дозиране при пациенти с КФ на възраст 6 и повече години		
Възраст	Тегло	Дневна доза (веднъж дневно)
≥ 6 години	< 40 kg	Три таблетки деутивакафтор 50 mg/тезакафтор 20 mg/ванзакафтор 4 mg
	≥ 40 kg	Две таблетки деутивакафтор 125 mg/тезакафтор 50 mg/ванзакафтор 10 mg

Всяка доза трябва да се приема цялата с храна, съдържаща мазнини, веднъж дневно по приблизително едно и също време всеки ден (вж. „Начин на приложение“).

Пропусната доза

Ако са изминали 6 или по-малко часа от пропускане на доза, тя трябва да се приеме веднага щом е възможно, а на следващия ден да се продължи с първоначалната схема.

Ако са изминали повече от 6 часа от пропускане на доза, тя не трябва да се приема, а на следващия ден да се продължи с първоначалната схема.

Съпътстваща употреба на инхибитори на CYP3A

Когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на CYP3A (напр. флуконазол, еритромицин, верапамил) или със силни инхибитори на CYP3A (напр. кетоназол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин или кларитромицин), дозата трябва да се намали, както е показано в Таблица 2 (вж. точка 4.4 и 4.5).

Таблица 2: Схема на прилагане при съпътстваща употреба с умерени или силни инхибитори на CYP3A			
Възраст	Тегло	Умерени инхибитори на CYP3A	Силни инхибитори на CYP3A
≥ 6 години	< 40 kg	Две таблетки деутивакафтор 50 mg/тезакафтор 20 mg/ванзакафтор 4 mg през ден	Две таблетки деутивакафтор 50 mg/тезакафтор 20 mg/ванзакафтор 4 mg веднъж седмично

Таблица 2: Схема на прилагане при съпътстваща употреба с умерени или силни инхибитори на СУРЗА			
Възраст	Тегло	Умерени инхибитори на СУРЗА	Силни инхибитори на СУРЗА
	≥ 40 kg	Една таблетка деутивакафтор 125 mg/тезакафтор 50 mg/ванзакафтор 10 mg през ден	Една таблетка деутивакафтор 125 mg/тезакафтор 50 mg/ванзакафтор 10 mg веднъж седмично

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата при популацията пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Лека степен на чернодробно увреждане (клас A по Child-Pugh)

Не се препоръчва корекция на дозата. Чернодробните функционални показатели трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. точка 4.4, 4.8 и 5.2).

Умерена степен на чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh)

Употребата не се препоръчва. D-IVA/TEZ/VNZ трябва да се обмисля само когато има ясна медицинска необходимост и ползата надвишава риска. Ако се използва, не се препоръчва корекция на дозата. Чернодробните функционални показатели трябва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. точка 4.4, 4.8 и 5.2).

Тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh)

Не трябва да се използва (вж. точка 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с КФ, които имат лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Липсва опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на D-IVA/TEZ/VNZ при деца на възраст под 6 години все още не са установени. Липсват данни от клинични изпитвания. D-IVA/TEZ/VNZ не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година поради свързани с безопасността находки от проучвания на тезакафтор при ювенилни плъхове (вж. точка 5.3).

Начин на приложение

За перорално приложение. На пациентите с КФ трябва да се дадат указания да поглъщат таблетките цели. Таблетките не трябва да се дъвчат, разтрошават или разчупват преди поглъщане, защото понастоящем липсват клинични данни в подкрепа на други начини на приложение.

Таблетките трябва да се приемат с храна, съдържаща мазнини. Примери за храни или закуски, съдържащи мазнини, са такива, които са приготвени с масло или различни видове олио или съдържащи яйца, сирена, ядки, пълномаслено прясно мляко или месо (вж. точка 5.2).

По време на лечението трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Повишени трансаминази и чернодробно увреждане

Случаи на налагаща трансплантация чернодробна недостатъчност се съобщават в рамките на първите 6 месеца на лечението при пациенти със и без вече съществуващо напреднало чернодробно заболяване, които приемат лекарствен продукт, съдържащ елексафтор, тезакафтор и ивакафтор, който съдържа една еднаква (тезакафтор) и една подобна (ивакафтор) активна съставка като Alyftrek. Повишения на трансаминазите са често срещани при пациентите с КФ и се наблюдават при някои пациенти с КФ, лекувани с D-IVA/TEZ/VNZ (вж. точка 4.8). При пациенти, приемащи IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA, повишенията на трансаминазите понякога са били свързани със съпътстващи повишения на общия билирубин. Препоръчват се оценки на трансаминазите (ALT и AST) и общия билирубин за всички пациенти с КФ преди започване на лечението, на всеки 3 месеца през първата година на лечението и ежегодно след това. При пациентите с КФ с анамнеза за чернодробно заболяване или повишения на трансаминазите трябва да се помисли за по-често наблюдение.

Лечението трябва да се прекъсне и незабавно да се измерят серумните трансаминази и общия билирубин, ако пациентът развие клинични признаци или симптоми, предполагащи чернодробно увреждане (напр. жълтеница и/или тъмна урина, необяснимо гадене или повръщане, болка в десния горен квадрант или анорексия). Приложението трябва да се прекъсне в случай на ALT или AST $> 5 \times$ горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) или ALT или AST $> 3 \times$ ULN с билирубин $> 2 \times$ ULN. Лабораторните резултати трябва да се проследяват внимателно, докато отклоненията изчезнат. След нормализиране трябва да се преценят ползите и рисковете от подновяване на лечението (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2). Пациентите, които подновят лечението след прекъсване, трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

При пациенти с КФ с вече съществуващо напреднало чернодробно заболяване (напр. цироза, портална хипертония) D-IVA/TEZ/VNZ трябва да се използва с повишено внимание и само ако ползите превишават рисковете. Ако се използва при такива пациенти, те трябва да бъдат внимателно проследявани след започване на лечението (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

Пациенти, които са спрели или прекъснали лекарствен продукт, съдържащ тезакафтор или ивакафтор поради нежелани реакции

Липсват данни за безопасност за D-IVA/TEZ/VNZ при пациенти, които преди това са спрели или прекъснали лечение с лекарствен продукт, съдържащ тезакафтор или ивакафтор поради нежелани реакции. Ползите и рисковете трябва да се обмислят, преди да се използва D-IVA/TEZ/VNZ при тези пациенти. Ако D-IVA/TEZ/VNZ се използва при такива пациенти, те трябва да бъдат наблюдавани внимателно според клиничната необходимост.

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва лечение при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. При пациенти с КФ с умерена степен на чернодробно увреждане трябва да се обмисли употребата на D-IVA/TEZ/VNZ само когато има ясна медицинска необходимост и се очаква ползите да надвишават рисковете. Ако се използва, не е необходима корекция на дозата.

Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не трябва да бъдат лекувани с D-IVA/TEZ/VNZ (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

Депресия и други психични разстройства

При пациенти, лекувани с D-IVA/TEZ/VNZ, се съобщава за депресия и тревожност. Случаи на промени в поведението и безсъние се съобщават при пациенти, приемащи лекарствен продукт, съдържащ елексафтор, тезакафтор и ивакафтор, който съдържа една и съща (тезакафтор) и една подобна (ивакафтор) активна съставка като Alyftrek.

В някои случаи се съобщава за подобрене на симптомите след преустановяване на лечението. Пациентите (и обгрижващите ги лица) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от наблюдение за депресивно настроение, суицидни мисли, нарушения на съня или необичайни промени в поведението и да бъдат посъветвани да уведомят своя лекар при поява на тези симптоми (вж. точка 4.8).

Бъбречно увреждане

Липсва опит с D-IVA/TEZ/VNZ при пациенти с КФ с тежка степен на бъбречно увреждане/терминална бъбречна недостатъчност, ето защо се препоръчва повишено внимание при тази популация (вж. точка 4.2 и 5.2).

Мутации, които няма вероятност да се повлияят от терапия с модулатори

Не се очаква пациенти с генотип, състоящ се от две *CFTR* мутации, за които е известно, че не произвеждат белтъка CFTR (т.е. две мутации от клас I), да се повлияят от лечението.

Клинични проучвания, сравняващи D-IVA/TEZ/VNZ с TEZ/IVA или IVA

Не е провеждано клинично проучване за пряко сравнение на D-IVA/TEZ/VNZ с TEZ/IVA или IVA при пациенти, които не са носители на варианти на *F508del*.

Пациенти след органна трансплантация

D-IVA/TEZ/VNZ не е проучван при пациенти с КФ, които са претърпели органна трансплантация. Ето защо употребата при трансплантирани пациенти не се препоръчва. Ако се използва, вижте точка 4.5 за взаимодействията с обичайно употребявани имуносупресори.

Събития, свързани с обрив

Честотата на събития, свързани с обрив, е по-висока при жени, отколкото при мъже, особено при жени, приемащи хормонални контрацептиви. Не може да се изключи ролята на хормоналните контрацептиви за появата на обрив. При пациенти с КФ, които приемат хормонални контрацептиви и получат обрив, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с D-IVA/TEZ/VNZ и хормоналните контрацептиви. След отшумяване на обрива трябва да се прецени дали е уместно подновяването на D-IVA/TEZ/VNZ без хормонални контрацептиви. Ако обривът не се появи отново, може да се обмисли подновяване на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5 и 4.8).

Старческа възраст

Клиничните проучвания с D-IVA/TEZ/VNZ не включват достатъчен брой пациенти с КФ на възраст 65 и повече години, за да се определи дали отговорът при тези пациенти е различен от този при по-млади възрастни. Препоръките за дозиране се основават на фармакокинетичния профил и познанията от проучвания с тезакафтор/ивакафтор (TEZ/IVA) в комбинация с ивакафтор (IVA) и монотерапия с ивакафтор (IVA) (вж. точка 4.2 и 5.2).

Взаимодействия с лекарствени продукти

Индуктори на CYP3A

Очаква се експозициите на ванзакафтор (VNZ), тезакафтор (TEZ) и деутивакафтор (D-IVA) да се понижат при съпътстваща употреба на умерени или силни индуктори на CYP3A, което евентуално може да доведе до намаляване на ефикасността на D-IVA/TEZ/VNZ. Ето защо не се препоръчва едновременно приложение с умерени или силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Инхибитори на CYP3A

Експозицията на VNZ, TEZ и D-IVA се повишава при едновременно приложение с умерени или силни инхибитори на CYP3A. Ето защо дозата трябва да се понижи, когато се използва съпътстващо с умерени или силни инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.2 и 4.5).

Катаракта

Случаи на придобито помътняване на лещата без повлияване на зрението се съобщават при пациенти с КФ под 18-годишна възраст, лекувани със схеми, съдържащи ивакафтор (IVA). Въпреки че в някои случаи са налични други рискови фактори (като употреба на кортикостероиди, излагане на радиация), не може да се изключи възможен риск, дължащ се на лечението с IVA. Тъй като D-IVA е деутериран изотополог на IVA, при пациенти с КФ на възраст под 18 години, започващи лечение с D-IVA/TEZ/VNZ, се препоръчват офталмологични прегледи на изходно ниво и за проследяване (вж. точка 5.3).

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, повлияващи фармакокинетиката на D-IVA/TEZ/VNZ

Индуктори на CYP3A

VNZ, TEZ и D-IVA са субстрати на CYP3A. VNZ и D-IVA са чувствителни субстрати на CYP3A. Съпътстващата употреба на индуктори на CYP3A може да доведе до намалена експозиция, а оттам и до намалена ефикасност на D-IVA/TEZ/VNZ. Не се препоръчва едновременно приложение с умерени или силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.4).

Примери за умерени или силни индуктори на CYP3A са:

- рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) и ефавиренц

Инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение с итраконазол, силен инхибитор на CYP3A, повишава AUC на VNZ 10,5 пъти, AUC на TEZ от 4,0 до 4,5 пъти и AUC на D-IVA 11,1 пъти. Ето защо дозата D-IVA/TEZ/VNZ трябва да се понижи, когато се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.2 и 4.4).

Примери за силни инхибитори на CYP3A са:

- кетоконазол, итраконазол, позаконазол и вориконазол
- телитромицин и кларитромицин

Симулации показват, че едновременното приложение с умерени инхибитори на CYP3A може да повиши AUC на VNZ, TEZ и D-IVA приблизително съответно от 2,4 до 3,9 пъти, 2,1 пъти и от 2,9 до 4,8 пъти. Ето защо дозата D-IVA/TEZ/VNZ трябва да се понижи, когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.2 и 4.4).

Примери за умерени инхибитори на CYP3A са:

- флуконазол
- еритромицин
- верапамил

Едновременното приложение на D-IVA/TEZ/VNZ със сок от грейпфрут, който съдържа една или повече съставки, инхибиращи в умерена степен CYP3A, може да повиши експозицията на VNZ, TEZ и D-IVA. По време на лечението трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут (вж. точка 4.2).

Ципрофлоксацин

D-IVA/TEZ/VNZ не е оценяван за съпътстваща употреба с ципрофлоксацин. Ципрофлоксацин обаче няма клинично значим ефект върху експозицията на TEZ или IVA и не се очаква да има клинично значим ефект върху експозицията на VNZ или D-IVA. Ето защо не е необходима корекция на дозата при съпътстващо приложение на D-IVA/TEZ/VNZ с ципрофлоксацин.

Лекарствени продукти, повлиявани от VNZ, TEZ и D-IVA

Субстрати на CYP2C9

D-IVA може да инхибира CYP2C9, ето защо се препоръчва наблюдение на международното нормализирано съотношение (international normalized ratio, INR) при едновременна употреба на D-IVA/TEZ/VNZ с варфарин. Други лекарствени продукти, при които експозицията може да се повиши от D-IVA/TEZ/VNZ, са глимеирид и глипизид. Тези лекарствени продукти трябва да се използват с повишено внимание.

Потенциал за взаимодействие с транспортери

D-IVA/TEZ/VNZ не е оценяван за съпътстваща употреба със субстрати на Р-гликопротеин (P-gr). Едновременната употреба на тезакафтор/ивакафтор (TEZ/IVA) с дигоксин, чувствителен субстрат на Р-gr, обаче повишава AUC на дигоксина 1,3 пъти. Приложението на D-IVA/TEZ/VNZ може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, чувствителни субстрати на Р-gr, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект и нежеланите им реакции. При съпътстваща употреба с дигоксин или други субстрати на Р-gr с тесен терапевтичен индекс, като например циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус, трябва да се подхожда с повишено внимание и да се извършва подходящо наблюдение.

На базата на данни *in vitro* VNZ, TEZ и D-IVA имат нисък потенциал за инхибиране на OATP1B1 в клинично значими концентрации. D-IVA има подобен потенциал за инхибиране на OATP1B1 като IVA *in vitro*. Едновременното приложение на TEZ/IVA с питавастатин, субстрат на OATP1B1, няма клинично значим ефект върху експозицията на питавастатин.

Субстрати на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

VNZ и D-IVA са инхибитори на BCRP *in vitro*. Съпътстващата употреба на D-IVA/TEZ/VNZ със субстрати на BCRP може да повиши експозицията на тези субстрати, за което обаче няма

клинични проучвания. Когато се прилага съпътстващо със субстрати на BCRP, трябва да се подхожда предпазливо и да се извършва подходящо наблюдение.

Хормонални контрацептиви

D-IVA/TEZ/VNZ не е оценяван за съпътстваща употреба с перорални контрацептиви. TEZ в комбинация с IVA и само IVA са проучени с етинил естрадиол/норетиндрон и е установено, че нямат клинично значим ефект върху ексозициите на пероралния контрацептив. На базата на данни *in vitro* VNZ, TEZ и D-IVA имат нисък потенциал за инхибиране на CYP3A. Не се очаква D-IVA/TEZ/VNZ да има въздействие върху ефикасността на пероралните контрацептиви.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на D-IVA/TEZ/VNZ при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Alyftrek по време на бременност.

Кърмене

Ограничени данни показват, че TEZ се екскретира в кърмата и е определен количествено в плазмата на кърмени новородени/кърмачета на лекувани жени. VNZ се екскретира в млякото на женски плъхове в период на лактация. Ефектът на D-IVA не е оценяван, ограничени данни показват, че IVA се екскретира в кърмата и е определен количествено в плазмата на кърмени новородени/кърмачета на лекувани жени.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Alyftrek, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на VNZ, TEZ и D-IVA върху фертилитета при хора. Ефектите на D-IVA върху фертилитета не са оценявани при плъхове, но IVA има ефект върху фертилитета при женски и мъжки плъхове. VNZ и TEZ нямат ефекти върху фертилитета и индексите за репродуктивна способност при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

D-IVA/TEZ/VNZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При пациенти с КФ, получаващи TEZ/IVA в комбинация с IVA, а така също IVA като монотерапия (вж. точка 4.8), се съобщава за замайване. Пациенти, получили замайване, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, докато симптомите не отзвучат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при лица с КФ на възраст 12 и повече години, лекувани с Alyftrek, включват главоболие (15,8%) и диария (12,1%). Честотата на спиране на лечението в

клиничните изпитвания поради нежелани реакции е 3,8%. Най-честите нежелани реакции, водещи до спиране на лечението, са повишена аланин аминотрансфераза (1,5%) и повишена аспартат аминотрансфераза (1,3%).

Най-честите сериозни нежелани реакции, възникнали с Alyftrek, са повишена ALT (0,4%) и повишена AST (0,4%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 отразява нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA в комбинация с IVA и монотерапия с IVA. Нежеланите реакции са изброени съгласно класификацията на честотата по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции по предпочитан термин, възникване и честота		
Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	много чести
	Назофарингит	много чести
	Грип*	много чести
	Ринит	чести
Психични нарушения	Депресия	чести
	Тревожност*	чести
Нарушения на нервната система	Главоболие*	много чести
	Замайване	много чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Болка в ухото	чести
	Дискомфорт в ухото	чести
	Тинитус	чести
	Хиперемия на тъпанчевата мембрана	чести
	Вестибуларно нарушение	чести
	Конгестия на ухото	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Орофарингеална болка	много чести
	Назална конгестия	много чести
	Конгестия на синусите	чести
	Фарингеален еритем	чести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	много чести
	Диария*	много чести
	Гадене	чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишения на трансаминазите	много чести
	Повишена аланин аминотрансфераза*	чести
	Повишена аспартат аминотрансфераза*	чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив*	чести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Образуване в гърдата	чести
	Възпаление на гърдата	нечести
	Гинекомастия	нечести
	Нарушение на гръдното зърно	нечести

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции по предпочитан термин, възникване и честота		
Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
	Болка в гръдното зърно	нечести
Изследвания	Бактерии в храчките	много чести
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта*	чести

* Нежелани реакции, наблюдавани в клиничните проучвания с деутивакафтор/тезакафтор/ванзакафтор.

Описание на избрани нежелани реакции

Повишения на трансаминазите

В проучвания 121-102 и 121-103 честотата на максимални стойности на трансаминазите (ALT или AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ или $> 3 \times$ ULN е 1,3%, 2,5% и 6,0% с D-IVA/TEZ/VNZ. Честотата на нежеланите реакции с повишения на трансаминазите е 9,0% с D-IVA/TEZ/VNZ. От участниците, лекувани с D-IVA/TEZ/VNZ, 1,5% прекъсват лечението поради повишени трансаминази.

В проучване 121-105, Кохорта B1, при пациенти с КФ на възраст от 6 до под 12 години честотата на максимални стойности на трансаминазите (ALT или AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ и $> 3 \times$ ULN е съответно 0%, 1,3% и 3,8%.

Събития, свързани с обрив

В проучвания 121-102 и 121-103 честотата на събития, свързани с обрив (напр. обрив, пруритичен обрив), е 11,0% с D-IVA/TEZ/VNZ. Събитията, свързани с обрив, по принцип са леки до умерени по своята тежест. Честотата на събития, свързани с обрив, е 9,4% при мъжете и 13,0% при жените (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишена креатин фосфокиназа

В проучвания 121-102 и 121-103 честотата на максимални стойности на креатин фосфокиназа $> 5 \times$ ULN е 7,9% с D-IVA/TEZ/VNZ. От участниците, лекувани с D-IVA/TEZ/VNZ, 0,2% прекъсват лечението поради повишена креатин фосфокиназа.

Педиатрична популация

Данните за безопасност на D-IVA/TEZ/VNZ в проучване 121-105, Кохорта B1, са оценени при 78 пациенти с КФ на възраст от 6 до под 12 години. Данните за безопасност на D-IVA/TEZ/VNZ в проучване 121-102 и проучване 121-103 са оценени при 67 пациенти с КФ на възраст от 12 до под 18 години. Профилите на безопасност при педиатрични и възрастни пациенти общо взето си съответстват.

Повишения на трансаминазите

В проучване 121-105, Кохорта B1, при пациенти с КФ на възраст от 6 до под 12 години честотата на максимални стойности на трансаминазите (ALT или AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ и $> 3 \times$ ULN е съответно 0,0%, 1,3% и 3,8%. Няма пациенти, лекувани с Alyftrek-, които да са имали повишение на трансаминазите $> 3 \times$ ULN, свързано с повишен общ билирубин $> 2 \times$ ULN, или да са прекъснали лечението поради повишение на трансаминазите (вж. точка 4.4).

Обрив

По време на проучване 121-105 при пациенти на възраст от 6 до под 12 години 4-ма (5,1%) участници имат най-малко 1 събитие на обрив. Събитията, свързани с обрив, са леки по своята тежест. Тези обриви не водят до спиране или прекъсване на лечението.

Помътняване на лещата

По време на проучване 121-105 при пациенти на възраст от 6 до под 12 години 1 (1,3%) участник с КФ има събитие на помътняване на лещата.

Други специални популации

Профилът на безопасност на D-IVA/TEZ/VNZ в общи линии е подобен при всички подгрупи пациенти, включително при анализ по възраст, пол, процент прогнозиран форсиран експираторен обем за една секунда (ппФЕО₁) на изходно ниво и географския регион.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот в случай на предозиране на Alyftrek. Лечението на предозиране се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система, АТС код: R07AX33

Механизъм на действие

VNZ и TEZ са коректори на CFTR, които се свързват към различни участъци върху CFTR протеина и имат адитивен ефект за улесняване на клетъчното преработване и пренасяне на подбрани мутантни форми на CFTR (включително *F508del*-CFTR), за да се увеличи количеството на CFTR протеина, доставян до клетъчната повърхност, в сравнение с всяка от двете молекули поотделно. D-IVA потенциира вероятността за отваряне на канала (или гейтинг) на CFTR протеина на клетъчната повърхност.

Комбинираният ефект на VNZ, TEZ и D-IVA се състои в това, че се увеличава количеството и се подобрява функцията на CFTR върху клетъчната повърхност, което води до повишена активност на CFTR, измерена чрез CFTR-медиран транспорт на хлориди *in vitro* и чрез хлоридите в потта (sweat chloride, SwCl) при хора с КФ.

Тест за CFTR транспорт на хлориди в тиреоидни клетки на Fischer при плъхове (Fischer Rat Thyroid, FRT), експресиращи мутантен CFTR

Отговорът по отношение на транспорт на хлориди на мутантния CFTR протеин към D-IVA/TEZ/VNZ е определен в електрофизиологични проучвания в камерата на Ussing, като е използван панел от FRT клетъчни линии, трансфектирани с отделни CFTR мутации. D-IVA/TEZ/VNZ повишава хлоридния транспорт във FRT клетки, експресиращи избрани CFTR мутации.

Прагът на отговора по отношение на CFTR транспорта на хлориди *in vitro* е определен като нетно увеличение с поне 10% от нормата спрямо изходното ниво, тъй като той е прогнозен или в разумна степен се очаква да прогнозира клиничния отговор. За отделните мутации големината на нетната промяна в CFTR-медириания хлориден транспорт спрямо изходното ниво *in vitro* не е свързана с величината на клиничния отговор.

При КФ наличието на една CFTR мутация, чувствителна към D-IVA/TEZ/VNZ, въз основа на *in vitro* данни в FRT клетки, вероятно ще доведе до клиничен отговор.

В Таблица 4 са изброени CFTR мутациите, включени в показанието за лечение с Alyftrek. Възникването на CFTR мутации, изброени в тази таблица, не трябва да се използва вместо диагнозата кистозна фиброза, нито като единствен определящ фактор за целите на предписването.

Таблица 4: CFTR мутации, за които е установено, че са чувствителни към D-IVA/TEZ/VNZ въз основа на клинични и/или *in vitro* данни

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 [#]

Таблица 4: *CFTR* мутации, за които е установено, че са чувствителни към D-IVA/TEZ/VNZ въз основа на клинични и/или *in vitro* данни

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;R668	L1065R	R117C	V1008D
A561E	C [‡]	L1077P*	R117C;G576A;R66	V1010D
A566D	G178E [#]	L1227S	8C [‡]	V1153E [#]
A613T	G178R [#]	L1324P [#]	R117G [#]	V11I
A62P	G194R [#]	L1335P [#]	R117H	V1240G [#]
A72D	G194V [#]	L137P	R117L [#]	V1293G [#]
A872E	G213E	L137R	R117L;L997F [‡]	V1293I
c.1367_1369dupTT	G213E;R668C [‡]	L1388P	R117P [#]	V1415F
G	G213V	L1480P [#]	R1239S	V201M [#]
C225R	G226R	L159S	R1283G	V232A
C491R	G239R	L15P [#]	R1283M [#]	V232D [#]
C590Y	G253R	L15P;L1253F [‡]	R1283S [#]	V317A
C866Y	G27E	L165S	R1438W	V322M
D110E [#]	G27R	L167R	R248K	V392G
D110H [#]	G314E [#]	L206W*	R258G [#]	V456A
D110N	G314R	L210P	R297Q	V456F
D1152A	G424S	L293P	R31L [#]	V520F
D1152H*	G437D	L327P	R334L [#]	V520I
D1270N [#]	G451V	L32P	R334Q [#]	V562I;A1006E [‡]
D1270Y	G461R	L333F	R347H [#]	V562L
D1312G	G461V	L333H	R347L [#]	V591A
D1377H	G463V	L346P [#]	R347P*	V603F
D1445N	G480C	L441P	R352Q*	V920L
D192G [#]	G480D	L453S	R352W [#]	V920M
D192N	G480S	L467F	R516G	V93D
D373N	G500D	L558F	R516S	W1098C*
D426N	G545R	L594P	R553Q [#]	W1282G
D443Y [#]	G551A	L610S	R555G	W1282R*
	G551D*	L619S	R560S	W202C

Таблица 4: CFTR мутации, за които е установено, че са чувствителни към D-IVA/TEZ/VNZ въз основа на клинични и/или *in vitro* данни

D443Y;G576A;R668C [‡] #	G551R	L633P	R560T	W361R
D513G	G551S [#]	L636P	R600S	W496R
D529G	G576A;R668C [‡] #	L88S	R709Q	Y1014C [#]
D565G	G576A;S1359Y [‡]	L927P	R74Q [#]	Y1032C [#]
D567N	G622D [#]	L967F;L1096R [‡]	R74Q;R297Q [‡]	Y1032N
D572N	G622V	L973F	R74Q;V201M;D1270N [‡]	Y1073C
D579G [#]	G628A	M1101K [*]	R74W [#]	Y1092H
D58H	G628R	M1101R	R74W;D1270N [‡] #	Y109C
D58V	G85E [*]	M1137R	R74W;R1070W;D1270N [‡]	Y109H
D614G [#]	G85V	M1137V	R74W;V201M;D1270N [‡]	Y109N [#]
D651H	G91R	M1210K	R74W;S945L [‡]	Y122C
D651N	G930E	M150K	R74W;V201M [‡] #	Y1381H
D806G	G970D [#]	M150R	R74W;V201M;D1270N [‡]	Y161C
D924N [#]	G970S	M152L	R74W;V201M;D1270N [‡]	Y161D
D979A	G970V	M152V [#]	R74W;V201M;L997F [‡]	Y161S [#]
D979V [#]	H1054D [*]	M265R [#]	R751L [#]	Y301C
D985H	H1079P	M348K	R75L	Y517C
D985Y	H1085P	M394L	R75Q;L1065P [‡]	Y563N [*]
D993A	H1085R	M469V	R75Q;N1088D [‡]	Y569C
D993G	H1375N	M498I	R75Q;S549N [‡]	Y89C
D993Y	H1375P [#]	M952I [#]	R792G [#]	Y913C
E1104K	H139L	M952T [#]	R792Q	Y913S
E1104V	H139R	M961L	R810G	Y919C
E1126K	H146R		R851L	
E116K [#]			R933G [#]	
			S1045Y	
			S108F	

Има хора с КФ, които са носители на две редки, различни от *F508del CFTR* мутации, неизброени в Таблица 4. Ако не са носители на две мутации от клас I (нулеви) (мутации, за които е известно, че не произвеждат CFTR протеин) (вж. точка 4.1), те може да се повлияят от лечението. В такива случаи може да се обмисли приложение на Alyftrek, ако лекарят счита, че потенциалните ползи надвишават потенциалните рискове, и под строг медицински контрол.

Индивидуалната диагноза КФ трябва да се основава на диагностичните насоки и клинична преценка, тъй като съществува значителна вариабилност във фенотипа при пациенти с един и същ генотип.

* Мутации, подкрепени с клинични данни.

[†] Неканонични сплайс мутации, при които ефикасността се екстраполира от клиничните данни за други CFTR модулатори, тъй като тези мутации не подлежат на FRT анализ.

[‡] Комплексни/съставни мутации, където индивидуален алел от *CFTR* гена има множество мутации; те съществуват независимо от наличието на мутации в другия алел.

[¶] N1303K е екстраполирана от клинични данни от IVA/TEZ/ELX в комбинация с IVA и е подкрепен от данните от анализа на човешкия бронхиален епител (Human Bronchial Epithelial, HBE).

[#] Мутациите са екстраполирани от FRT данни при монотерапия с TEZ/IVA или IVA, при която положителен отговор е показателен за клиничен отговор.

Неанотирани мутации са включени въз основа на FRT анализ с D-IVA/TEZ/VNZ, при който положителен отговор е показателен за клиничен отговор.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху хлоридите в потта

В проучване 121-102 (пациенти с КФ, хетерозиготни за *F508del* и *CFTR* мутация, която прогнозира или липса на продукция на CFTR протеин, или CFTR протеин, който не транспортира хлорид, и не е чувствителна към други CFTR модулатори (IVA и TEZ/IVA) *in vitro*) разликата в лечението с D-IVA/TEZ/VNZ в сравнение с IVA/TEZ/ELX по отношение на средната абсолютна промяна на SwCl от изходното ниво до края на седмица 24 е -8,4 mmol/l (95% CI: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

В проучване 121-103 (пациенти с КФ, хомозиготни за *F508del* мутация, хетерозиготни за *F508del* мутация и гейтинг мутация или мутация с остатъчна функция, или поне една мутация, чувствителна към IVA/TEZ/ELX без *F508del* мутация) разликата в лечението с D-IVA/TEZ/VNZ в сравнение с IVA/TEZ/ELX по отношение на средната абсолютна промяна на SwCl от изходното ниво до края на седмица 24 е - 2,8 mmol/l (95% CI: -4,7; -0,9; $P < 0,0034$).

В проучване 121-105, Кохорта B1 (пациенти с КФ на възраст от 6 до под 12 години с поне една мутация, чувствителна към IVA/TEZ/ELX), средната абсолютна промяна на SwCl от изходното ниво до края на седмица 24 е -8,6 mmol/l (95% CI: -11,0; -6,3).

Сърдечносъдови ефекти

Ефект върху QT интервала

При експозиции, съответстващи на максимум 6 пъти тези, наблюдавани с максималната препоръчителна доза VNZ, и дози до 3 пъти над максималните препоръчителни дози на TEZ и D-IVA, QT/QTc интервалът при здрави участници не е удължен до клинично значима степен.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на D-IVA/TEZ/VNZ при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, контролирани с IVA/TEZ/ELX проучвания фаза 3 (Проучвания 121-102 и 121-103). Фармакокинетичният профил, безопасността и ефикасността на D-IVA/TEZ/VNZ при пациенти с КФ на възраст от 6 до под 12 години са подкрепени с данни от проучвания на D-IVA/TEZ/VNZ при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години (Проучвания 121-102 и 121-103) и допълнителни данни от едно открито, проучване фаза 3 (проучване 121-105, Кохорта B1).

Проучвания 121-102 и 121-103

Проучване 121-102 е 52-седмично, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с IVA/TEZ/ELX проучване при пациенти с КФ, хетерозиготни за *F508del* и *CFTR* мутация, която прогнозира или липса на продукция на CFTR протеин, или CFTR протеин, който не транспортира хлорид, и не е чувствителна към други CFTR модулатори (IVA и TEZ/IVA) *in vitro*. Общо 398 пациенти с КФ на възраст 12 и повече години получават IVA/TEZ/ELX по време на 4-седмичен въвеждащ период и след това са рандомизирани да получават D-IVA/TEZ/VNZ или IVA/TEZ/ELX през 52-седмичния период на лечение. Средната възраст е 30,8 години (диапазон 12,2 години, 71,6 години; 14,3% на възраст под 18 години) и 41% са жени, а 59% са мъже. След 4-седмичното въвеждане средният ппФЕО₁ на изходно ниво е 67,1 процентни пункта (диапазон: 28,0; 108,6), средният CFQ-R RD скор на изходно ниво е 84,4 (диапазон 22,2; 100), а средната стойност на SwCl на изходно ниво е 53,9 mmol/l (диапазон: 10,0 mmol/l; 113,5 mmol/l).

Проучване 121-103 е 52-седмично, рандомизирано, двойносляпо, контролирано с IVA/TEZ/ELX проучване при пациенти с КФ, които имат един от следните генотипи: хомозиготни за *F508del* мутация, хетерозиготни за *F508del* мутация и с гейтинг мутация или мутация с остатъчна функция, или поне една мутация, чувствителна към IVA/TEZ/ELX, без *F508del* мутация). Общо

573 пациенти с КФ на възраст 12 и повече години получават IVA/TEZ/ELX по време на 4-седмичен въвеждащ период и след това са рандомизирани да получават D-IVA/TEZ/VNZ или IVA/TEZ/ELX през 52-седмичния период на лечение. Средната възраст е 33,7 години (диапазон 12,2 години, 71,2 години; 13,8% на възраст под 18 години) и 48,9% са жени, а 51,1% са мъже. След 4-седмичния период на въвеждане средният ппФЕО₁ на изходно ниво е 66,8 процентни пункта (диапазон: 36,4; 112,5), средният CFQ-R RD скор на изходно ниво е 85,7 (диапазон 27,8; 100), а средната стойност на SwCl на изходно ниво е 42,8 mmol/l (диапазон: 10,0 mmol/l; 113,3 mmol/l).

И в двете проучвания първичната крайна точка оценява неинфериорност на средната абсолютна промяна на ппФЕО₁ от изходното ниво до края на седмица 24. Основната вторична крайна точка оценява превъзходство на средната абсолютна промяна на SwCl от изходното ниво до края на седмица 24.

Вижте Таблица 5 за резюме на основните резултати за ефикасност от проучвания 121-102 и 121-103.

Таблица 5: Анализи за ефикасност от проучване 121-102 и проучване 121-103					
Анализ*	Статистика	Проучване 121-102		Проучване 121-103	
		D-IVA/ TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/EL X N = 202	D-IVA/ TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/EL X N = 289
Първични крайни точки					
ппФЕО ₁ на изходно ниво (процентни пунктове)	Средна стойност (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Абсолютна промяна на ппФЕО ₁ от изходно ниво до края на седмица 24 (процентни пунктове)	n	187	193	268	276
	Средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS) (SD)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Разлика в средната стойност по метода на LS, 95% CI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	P-стойност (1-странна) за неинфериорност [†]	< 0,0001		< 0,0001	
Основни вторични крайни точки					
SwCl на изходно ниво (mmol/l)	Средна стойност (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Абсолютна промяна на SwCl от изходно ниво до края на седмица 24 (mmol/l)	N	185	194	270	276
	Средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS) (SD)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Разлика в средната стойност по метода на LS, 95% CI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P-стойност (2-странна)	< 0,0001		0,0034	

Таблица 5: Анализи за ефикасност от проучване 121-102 и проучване 121-103					
Анализ*	Статистика	Проучване 121-102		Проучване 121-103	
		D-IVA/ TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/EL X N = 202	D-IVA/ TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/EL X N = 289
Други вторични крайни точки [§]					
Брой на обострянания на белодробните симптоми от изходно ниво до края на седмица 52	Брой събития	67	90	86	79
	Честота на събитията на година	0,32	0,42	0,29	0,26
	Разлика в честотата, 95% CI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Абсолютна промяна на CFQ-R RD скор от изходно ниво до края на седмица 24 (точки)	N	186	192	268	270
	Средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS) (SD)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Разлика в средната стойност по метода на LS, 95% CI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ппФЕО ₁ : процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; CI: доверителен интервал; SD: стандартно отклонение; SE: стандартна грешка; CFQ-R:RD: Въпросник за кистозна фиброза – ревизиран (респираторен домейн); SwCl: хлориди в потта Бележка: Анализите се основават на цялата анализирана група (full analysis set, FAS). FAS се дефинира като всички рандомизирани участници, които носят целевата мутация на <i>CFTR</i> алела и са получили поне 1 доза от лечението по проучването. * Проведено е 4-седмично въвеждане на IVA/TEZ/ELX, за да се установи изходно ниво в хода на лечението. † Предварително определената граница за неинфериорност е -3,0 процентни точки. § Неконтролирани за множественост.					

В Проучвания 121-102 и 121-103 средната абсолютна промяна на ппФЕО₁ от изходното ниво и абсолютната промяна на хлоридите в потта от изходното ниво през седмица 24 се запазват до седмица 52.

Проучване 121-105

Проучване 121-105 е открито проучване при пациенти с КФ с поне една мутация, чувствителна към IVA/TEZ/ELX. Кохорта В1 е оценена за безопасност, поносимост и ефикасност на D-IVA/TEZ/VNZ при общо 78 пациенти с КФ на възраст от 6 до под 12 години (средна възраст 9,1 години (диапазон 6,2 години до 12,0 години, 43,6% жени, 56,4% мъже) по време на 24-седмичен период на лечение. В Кохорта В1 всички участници са на IVA/TEZ/ELX на изходно ниво. Средният ппФЕО₁ на изходно ниво при IVA/TEZ/ELX е 99,7 процентни пункта (диапазон: 29,3; 146,0), средният CFQ-R RD скор на изходно ниво при IVA/TEZ/ELX е 84,8 (диапазон 16,7; 100), а средната стойност на SwCl на изходно ниво при IVA/TEZ/ELX е 40,4 mmol/l (диапазон: 11,5 mmol/l, 109,5 mmol/l).

В проучване 121-105, Кохорта В1, безопасността и поносимостта са първични крайни точки. Крайните точки за ефикасност включват абсолютната промяна на ппФЕО₁ и абсолютната промяна на скор на респираторния домейн CFQ-R и брой обострянания на белодробните симптоми (PEX) до края на седмица 24.

Вижте Таблица 6 за резюме на резултатите за ефикасност.

Таблица 6: Анализи за ефикасност, проучване 121-105 (Кохорта B1)		
Анализ	Статистика	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Вторични крайни точки за ефикасност		
ппФЕО ₁ на изходно ниво	Средна стойност (SD)	99,7 (15,1)
SwCl на изходно ниво	Средна стойност (SD)	40,4 (20,9)
Абсолютна промяна на ппФЕО ₁ от изходно ниво до края на седмица 24 (процентни пункта)	Средна разлика по метода на LS (95% CI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Абсолютна промяна на SwCl от изходно ниво до седмица 24 (mmol/l)	Средна разлика по метода на LS (95% CI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Абсолютна промяна на скората на респираторния домейн CFQ-R от изходно ниво до края на седмица 24 (точки)	Средна разлика по метода на LS (95% CI)	3,9 (1,5; 6,3)
Брой на обострянания на белодробните симптоми до края на седмица 24	Честота на събитията на година	0,15
CI: доверителен интервал; ппФЕО ₁ : процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; SD: стандартно отклонение; CFQ-R: Въпросник за кистозна фиброза - ревизиран		

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с D-IVA/TEZ/VNZ в една или повече подгрупи на педиатричната популация при кистозна фиброза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на VNZ, TEZ и D-IVA е подобна при здрави възрастни участници и пациенти с КФ. След започване на прилагане на D-IVA/TEZ/VNZ веднъж дневно плазмените концентрации достигат стационарно състояние в рамките на 20 дни за VNZ, 8 дни за TEZ и 8 дни за D-IVA.

При прилагане на D-IVA/TEZ/VNZ в стационарно състояние индексът на кумулиране въз основа на AUC е приблизително 6,09 за VNZ, 1,92 за TEZ и 1,74 за D-IVA. Основните фармакокинетични параметри на D-IVA/TEZ/VNZ в стационарно състояние при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години са дадени в Таблица 7.

Таблица 7: Средни (SD) фармакокинетични параметри на VNZ, TEZ и D-IVA в стационарно състояние при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години			
Доза	Активно вещество	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24h} (µg·h/ml)
D-IVA 250 mg /TEZ 100 mg /VNZ 20 mg	VNZ	0,812 (0,344)	18,6 (8,08)
	TEZ	6,77 (1,24)	89,5 (28,0)
	D-IVA	2,33 (0,637)	39,0 (15,3)
SD: стандартно отклонение; C _{max} : максимална наблюдавана концентрация; AUC _{0-24h} : площ под кривата концентрация-време в стационарно състояние			

Абсорбция

VNZ, TEZ и D-IVA се абсорбират с медиана (диапазон) на времето до максимална концентрация (t_{max}) приблизително съответно 7,80 часа (3,70 до 11,9 часа), 1,60 часа (1,40 до 1,70 часа) и 3,7 часа (2,7 до 11,4 часа).

Експозицията на VNZ (AUC) се повишава приблизително 4 до 6 пъти, когато се прилага с храни, съдържащи мазнини, в сравнение с приема на гладно. Експозицията на D-IVA се повишава приблизително 3 до 4 пъти, когато се прилага с храни, съдържащи мазнини, в сравнение с приема на гладно, но храната няма клинично значим ефект върху експозицията на TEZ (вж. точка 4.2).

Разпределение

VNZ и D-IVA са > 99% свързани с плазмените протеини предимно с албумин и алфа 1-кисел гликопротеин. TEZ е приблизително 99% свързан с плазмените протеини, предимно с албумин.

След перорално приложение на D-IVA/TEZ/VNZ средният (SD) привиден обем на разпределение на VNZ, TEZ и D-IVA е съответно 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) и 157 l (47,3). VNZ, TEZ and D-IVA не се разпределят преференциално в човешките еритроцити.

Биотрансформация

VNZ се метаболизира в значителна степен при хора главно чрез CYP3A4/5. VNZ няма съществени циркулиращи метаболити.

TEZ се метаболизира в значителна степен при хора главно чрез CYP3A4/5. След перорално приложение на единична доза 100 mg ¹⁴C-TEZ при здрави участници мъже M1-TEZ, M2-TEZ и M5-TEZ са трите основни циркулиращи метаболита на TEZ при хора. M1-TEZ има подобна активност като тази на TEZ и се счита за фармакологично активен. M2-TEZ е много по-малко фармакологично активен от TEZ или M1-TEZ, а M5-TEZ не се счита за фармакологично активен. Друг, второстепенен, циркулиращ метаболит, M3-TEZ, се образува чрез директно глюкурониране на TEZ.

D-IVA се метаболизира предимно чрез CYP3A4/5, като образува двата основни циркулиращи метаболита - M1-D-IVA и M6-D-IVA. M1-D-IVA има приблизително една пета от активността на D-IVA и се счита за фармакологично активен. M6-D-IVA не се счита за фармакологично активен.

Елиминиране

След перорално приложение на D-IVA/TEZ/VNZ средните (SD) стойности на привидния клирънс на VNZ, TEZ и D-IVA са съответно 1,18 (0,455) l/час, 0,937 (0,338) l/час и 6,52 (2,77) l/час. Средните стойности (SD) на терминалния полуживот на VNZ, TEZ и D-IVA след приложение на таблетките, съдържащи комбинацията с фиксирани дози D-IVA/TEZ/VNZ, са приблизително съответно 54,0 (10,1) часа, 92,4 (23,1) часа и 17,3 (2,67) часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ средните стойности (SD) на ефективния полуживот на VNZ, TEZ и D-IVA след приложение на таблетките, съдържащи комбинацията с фиксирани дози D-IVA/TEZ/VNZ при пациенти с КФ са приблизително съответно 92,8 (30,2) часа, 22,5 (5,85) часа и 19,2 (8,71) часа.

Отделяне

След перорално приложение само на ¹⁴C-VNZ основната част от радиоактивността (91,6%) се елиминира посредством фецеса, предимно под формата на метаболити.

След перорално приложение само на ¹⁴C-TEZ основната част от дозата (72%) се екскретира във фецеса (непроменена или като M2-TEZ), а около 14% се възстановяват в урината (предимно като M2-TEZ), което води до средно общо възстановяване на 86% до 26 дни след прилагане.

Предклиничните данни показват, че основната част от ¹⁴C-D-IVA се екскретира във фецеса. Основните екскретирани метаболити на D-IVA са M1-D-IVA и M6-D-IVA. Очаква се

екскрецията на D-IVA при хора да бъде подобна на тази на IVA, като се има предвид подобната структура (деутериран изотополог) и неклиничните данни.

След перорално приложение само на ^{14}C -IVA по-голямата част от IVA (87,8%) се елиминира с фецеса след метаболитно преобразуване. Има минимално елиминиране на IVA и неговите метаболити с урината (само 6,6% от IVA се възстановяват в урината).

Чернодробно увреждане

D-IVA/TEZ/VNZ не е проучен при лица с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). След единична доза D-IVA/TEZ/VNZ участниците с умерена степен на чернодробно увреждане имат приблизително 30% по-ниски общи експозиции на VNZ, сравними общи експозиции на TEZ и 20% по-ниски общи експозиции на D-IVA в сравнение със здрави лица със съответстващи демографски характеристики.

Бъбречно увреждане

Уринарната екскреция на VNZ, TEZ и D-IVA е пренебрежима (вж. „Елиминиране“).

VNZ самостоятелно или в комбинация с TEZ и D-IVA не е проучван при лица с КФ с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR под 30 ml/min) или при лица с КФ с терминална бъбречна болест. Въз основа на популяционен фармакокинетичен (ФК) анализ експозицията на VNZ е подобна при пациенти с лека (N = 126; eGFR 60 до под 90 ml/min/1,73 m²) и умерена степен на бъбречно увреждане (N = 2; eGFR 30 до под 60 ml/min/1,73 m²) в сравнение с тези с нормална бъбречна функция (N = 580; eGFR 90 ml/min/1,73 m² или по-голяма).

Въз основа на популяционен фармакокинетичен (ФК) анализ експозицията на TEZ е подобна при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (N = 172; eGFR 60 до под 90 ml/min/1,73 m²) и умерена степен на бъбречно увреждане (N = 8; eGFR 30 до под 60 ml/min/1,73 m²) в сравнение с тези с нормална бъбречна функция (N = 637; eGFR 90 ml/min/1,73 m² или по-голяма).

Въз основа на популяционен фармакокинетичен (ФК) анализ експозицията на D-IVA е подобна при пациенти с лека (N = 132; eGFR 60 до под 90 ml/min/1,73 m²) и умерена степен на бъбречно увреждане (N = 2; eGFR 30 до под 60 ml/min/1,73 m²) в сравнение с тези с нормална бъбречна функция (N = 577; eGFR 90 ml/min/1,73 m² или по-голяма) (вж. точка 4.2).

Расова принадлежност

Расовата принадлежност няма клинично значим ефект върху експозицията на VNZ въз основа на популяционен ФК анализ при бели (N = 664) и цветнокожи (N = 44) участници. Популацията цветнокожи участници се състои от 9 чернокожи или афроамериканци, 7 азиатци, 7 със смесен расов произход, 2 американски индианци или коренни жители на Аляска, 2 с друг етнически произход и 17, за които не е събрана информация.

Много ограничени популяционни ФК данни показват сравнима експозиция на TEZ при бели (N = 652) и цветнокожи (N = 8) участници. Популацията цветнокожи участници се състои от 5 чернокожи или афроамериканци и 3 коренни жители на Хавай или други тихоокеански острови.

Расовата принадлежност няма клинично значим ефект върху ФК на D-IVA при пациенти от бялата раса (N = 670) и други (N = 41) раси, различни от бялата, въз основа на популяционен ФК анализ. Различните от бялата раса включват 18 чернокожи или афроамериканци, 2 азиатци, 3 със смесен расов произход, 1 с друг етнически произход и 17, за които не е събрана информация.

Пол

Въз основа на популационен ФК анализ няма клинично значими разлики в експозицията на VNZ (433 мъже в сравнение с 275 жени), TEZ и D-IVA между мъжете и жените.

Старческа възраст

Клиничните проучвания с D-IVA/TEZ/VNZ включват 2 пациента с КФ на възраст 65 и повече години. Този брой не е достатъчен, за да се определи дали отговорът при тези пациенти е различен от този при по-млади пациенти с КФ (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрични пациенти с КФ на възраст от 6 до под 18 години

Експозицията на VNZ, TEZ и D-IVA, наблюдавана в проучвания фаза 3, определена с използване на популационен ФК анализ, е показана по възрастови групи в Таблица 8. Експозицията на VNZ, TEZ и D-IVA при възрастовата група от 6 до од 18 години е в диапазона, наблюдаван при възрастни с КФ.

Таблица 8: Средна (SD) експозиция на ванзакафтор, тезакафтор и деутивакафтор по възрастови групи						
Възрастова група	Тегло	Доза	VNZ AUC_{0-24h} (µg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	D-IVA AUC_{0-24h} (µg·h/ml)
От 6 до <12 години	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg веднъж дневно/ TEZ 60 mg веднъж дневно/ D-IVA 150 mg веднъж дневно	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg веднъж дневно/ TEZ 100 mg веднъж дневно/ D-IVA 250 mg веднъж дневно	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
От 12 до <18 години	- (N = 66)	VNZ 20 mg веднъж дневно/ TEZ 100 mg веднъж дневно/ D-IVA 250 mg веднъж дневно	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 години	- (N = 414)	VNZ 20 mg веднъж дневно/ TEZ 100 mg веднъж дневно/ D-IVA 250 mg веднъж дневно	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: стандартно отклонение; AUC _{0-24h} : площ под кривата концентрация-време в стационарно състояние						

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ванзакафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Фертилитет и бременност

VNZ не е тератогенен при плъхове при 10 mg/kg/ден и при зайци при 40 mg/kg/ден (приблизително съответно 30 и 22 пъти максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) въз основа на AUC на VNZ).

VNZ няма ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове при перорални дози до 12,5 mg/kg/ден при мъжките и 10 mg/kg/ден при женските (приблизително 19 пъти MRHD за мъже и 30 пъти MRHD за жени въз основа на AUC на VNZ). Наблюдавано е преминаване на IVA през плацентата при бременни плъхове.

Тезакафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Преминаване на TEZ през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове.

Проучванията за токсичност при ювенилни плъхове с експозиция през постнатални дни от 7 до 35 (postnatal days, PND 7-35) показват смъртност и предагонално състояние дори при ниски дози. Находките са свързани с дозата и като цяло са по-тежки, когато приложението на тезакафтор е започнало по-рано през постнаталния период. Експозицията при плъхове в PND 21–49 не показва токсичност при най-високата доза, която е приблизително два пъти по-голяма от предвидената експозиция при хора. Тезакафтор и неговият метаболит M1-TEZ са субстрати за Р-гликопротеина. По-ниските нива на активност на Р-гликопротеина в мозъка при по-младите плъхове водят до по-високи нива на тезакафтор и M1-TEZ в мозъка. Тези находки вероятно не са от значение за посочената педиатрична популация на възраст 6 и повече години, за която нивата на експресия на Р-гликопротеина са еквивалентни на нивата, наблюдавани при възрастни.

Фертилитет и бременност

TEZ няма ефекти върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове при перорални дози до 200 mg/kg/ден при мъжките и 100 mg/kg/ден при женските (приблизително 3 пъти MRHD за мъже и 3 пъти MRHD за жени въз основа на AUC на тезакафтор).

Деутивакафтор

D-IVA е деутериран изотополог на IVA, като бриджинг между техните профили на токсичност е установен чрез 13-седмично проучване за токсичност при плъхове. Не са провеждани допълнителни проучвания за токсичност на D-IVA, тъй като данните за токсичност от проучванията на IVA се считат за достатъчни за демонстриране на профила на токсичност на D-IVA.

Що се отнася до IVA, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Фертилитет и бременност (IVA)

NOAEL по отношение на находките, свързани с фертилитета, е 100 mg/kg/ден (8 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на IVA и неговите метаболити) при мъжките плъхове и 100 mg/kg/ден (5 пъти MRHD въз основа на сборната AUC на IVA и неговите метаболити) при женските плъхове.

В проучването за пре- и постнаталното развитие IVA намалява индексите на преживяемост и лактация и предизвиква намаление на телесното тегло на малките. NOAEL по отношение на жизнеспособността и растежа на поколението дава ниво на експозиция приблизително 5 пъти системната експозиция на IVA и неговите метаболити при възрастни хора при MRHD. Преминаване на IVA през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове и зайци.

Ювенилни животни

Находки на катаракта са наблюдавани при ювенилни плъхове, третирани от постнатален ден 7 до ден 35 с IVA при дозови нива 10 mg/kg/ден и по-високи (0,3 пъти MRHD въз основа на системната експозиция на IVA и неговите метаболити). Тази находка не е наблюдавана при фетуси, получени от плъхове майки, третирани с IVA в гестационни дни 7 до 17, при малки с експозиция на IVA до определена степен чрез погълнатото мляко до постнатален ден 20, при 7-седмични плъхове или при 3,5- до 5-месечни кучета, третирани с IVA. Потенциалната значимост на тези находки за хора не е известна (вж. точка 4.4).

Деутивакафтор/тезакафтор/ванзакафтор

Проучвания за токсичност при многократно прилагане на комбинацията при плъхове, включващи едновременно приложение на VNZ, TEZ и D-IVA, за да се оцени потенциала за адитивна и/или синергична токсичност, не показват неочаквани токсични ефекти или взаимодействия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий (E468)
Хипромелоза (E464)
Хипромелозен ацетат сукцинат
Магнезиев стеарат (E470b)
Микрокристална целулоза (E460(i))
Натриев лаурилсулфат (E487)

Филмово покритие на таблетката

Кармин (E120)
Брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Хипромелоза (E464)
Железен оксид, червен (E172)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Термоформован блистер, състоящ се от PCTFE (полихлоротрифлуороетилен) фолио, ламинирано с PVC (поливинилхлорид) фолио, и запечатан с блистерно фолио (алуминий).

Видове опаковки

Деутивакафтор 125 mg/тезакафтор 50 mg/ванзакафтор 10 mg филмирани таблетки

Alyftrek опаковка от 56 таблетки (4 блистера, всеки по 14 таблетки)

Деутивакафтор 50 mg/тезакафтор 20 mg/ванзакафтор 4 mg филмирани таблетки

Alyftrek опаковка от 84 таблетки (4 блистера, всеки по 21 таблетки)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Северна Ирландия
BT63 5UA
Обединено кралство

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES) (VX24-121-107): За да се характеризира допълнително ефикасността и безопасността на деутивакафтор/тезакафтор/ванзакафтор при лечението на кистозна фиброза при пациенти на възраст 6 и повече години, които имат най-малко една различна от клас I мутация в гена на регулатора на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (<i>CFTR</i>), включително пациенти, които имат две различни от <i>F508del</i> мутации (напр. <i>N1303K</i> , неканонични сплайс мутации и мутации, подкрепени с FRT данни), ПРУ трябва да проведе и да подаде резултатите от неинтервенционално проучване въз основа на данни от регистър на пациентите в съответствие със съгласуван протокол.	Окончателен доклад от проучването декември 2030 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg филмирани таблетки
деутивакафтор/тезакафтор/ванзакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg деутивакафтор, 50 mg тезакафтор и ванзакафтор калциев дихидрат, еквивалентен на 10 mg ванзакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Поглъщайте таблетките цели.

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

Приемайте две таблетки веднъж дневно.

Отворете

За да затворите, приберете езичето навътре.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1943/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

ФОЛИО НА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Пн
Вт
Ср
Чт
Пт
Сб
Нд

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg филмирани таблетки
деутивакафтор/тезакафтор/ванзакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg деутивакафтор, 20 mg тезакафтор и ванзакафтор калциев дихидрат, еквивалентни на 4 mg ванзакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Поглъщайте таблетките цели.

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

Приемайте три таблетки веднъж дневно.

Отворете

За да затворите, приберете капачето навътре.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1943/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

ФОЛИО НА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Пн
Вт
Ср
Чт
Пт
Сб
Нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg филмирани таблетки
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg филмирани таблетки
деутивакафтор/тезакафтор/ванзакафтор
(deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Alyftrek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Alyftrek
3. Как да приемате Alyftrek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Alyftrek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Alyftrek и за какво се използва

Alyftrek е таблетка, която съдържа три активни вещества: деутивакафтор, тезакафтор и ванзакафтор.

Alyftrek е предназначен за пациенти на възраст 6 и повече години с **КФ**, които имат поне една мутация в гена на регулатора на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (*CFTR*), която е чувствителна към Alyftrek. Кистозната фиброза (КФ) е наследствено заболяване, при което белите дробове и храносмилателната система може да се задръстват от гъста, лепкава слуз. Alyftrek е предназначен за продължително лечение.

Alyftrek действа върху белтък, наречен CFTR. Този белтък е увреден при някои хора с КФ, ако те имат мутация в *CFTR* гена. Ванзакафтор и тезакафтор увеличават количеството на белтъка CFTR върху клетъчната повърхност, докато деутивакафтор подобрява действието на белтъка.

Alyftrek подпомага дишането Ви, като подобрява белодробната функция. Може също да забележите, че не се разболявате толкова често или че по-лесно наддавате на тегло.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Alyftrek

Не приемайте Alyftrek

- Ако сте алергични към деутивакафтор, тезакафтор, ванзакафтор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Говорете с Вашия лекар и не приемайте таблетките, ако това се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

- **Увреждане на черния дроб и влошаване на чернодробната функция при хора със и без чернодробно заболяване е наблюдавано** при някои пациенти, приемащи ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, лекарство, което има същите или подобни съставки като Alyftrek. Влошаването на чернодробната функция може да бъде сериозно и може да налага трансплантация.

- **Говорете с Вашия лекар, ако имате или преди това сте имали чернодробни проблеми.**

Вашият лекар ще Ви направи някои **кръвни изследвания, за да провери черния Ви дроб**, преди и по време на лечението с Alyftrek, особено ако Ваши кръвни изследвания в миналото са показали повишени чернодробни ензими. Повишените чернодробни ензими в кръвта са чести при пациенти с КФ и при тези, които приемат Alyftrek.

Говорете незабавно с Вашия лекар, ако имате някакви признаци на чернодробни проблеми. Те са изброени в точка 4.

- Съобщава се за депресия и тревожност при пациенти, приемащи Alyftrek. При пациенти, приемащи ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, лекарство със същите или подобни съставки като Alyftrek, се съобщава за промени в поведението и нарушения на съня. **Посъветвайте се незабавно с Вашия лекар, ако Вие (или някой, който приема това лекарство) изпитате някой от следните симптоми, които може да са признаци на депресия или други психични нарушения:** тъга или промяна в настроението, тревожност, чувство на емоционален дискомфорт или мисли за самонараняване или самоубийство, проблеми със съня и/или неестествено поведение (вижте точка 4)..
- **Говорете с Вашия лекар, ако имате бъбречни проблеми** или ако преди сте имали такива.
- **Ако имате две мутации от клас I** (мутации, за които се знае, че не произвеждат белтъка CFTR), не трябва да приемате Alyftrek, тъй като не се очаква да се повлияете от това лекарство.
- **Говорете се с Вашия лекар, ако преди сте приемали друг продукт с тезакафтор или ивакафтор и временно или окончателно сте го спрели поради нежелани реакции.** Вашият лекар може да иска да Ви преглежда по-често.
- **Говорете с Вашия лекар** преди започване на лечението с Alyftrek, ако Ви е направена **органа трансплантация.**
- **Говорете с Вашия лекар, ако използвате хормонална контрацепция** (противозачатъчни средства) – например ако сте жена, която използва противозачатъчни хапчета. Това може да означава, че вероятността да получите обрив, докато приемате Alyftrek, е по-голяма. Говорете с Вашия лекар, ако получите обрив, докато приемате Alyftrek.
- **Вашият лекар може да извършва очни прегледи** преди и по време на лечението с Alyftrek. При някои деца и юноши, получаващи ивакафтор, който е подобен на деутивакафтор, едно от активните вещества в Alyftrek, е възникнало помътняване на очната леща (катаракта), без да има влияние върху зрението.

Деца под 6-годишна възраст

Това лекарство не се прилага при деца под 6-годишна възраст, тъй като не е известно дали Alyftrek е безопасен и ефикасен при тази възрастова група.

Други лекарства и Alyftrek

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Някои лекарства могат да повлияят на начина, по

който действа Alyftrek, или да увеличат вероятността от нежелани реакции. По-специално, уведомете Вашия лекар, ако приемате някои от изброените по-долу лекарства. Вашият лекар може да промени дозата на едно от лекарствата, ако приемате някое от следните:

- **противогъбични лекарства** (използвани за лечението на гъбични инфекции). Те включват флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол и вориконазол.
- **антибиотици** (използвани за лечението на бактериални инфекции). Те включват кларитромицин, еритромицин, рифампицин, рифабутин и телитромицин.
- **противогърчови лекарства** (използвани за лечението на епилептични пристъпи). Те включват карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.
- **билкови лекарства**. Това включва жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).
- **имуносупресори** (използвани след органна трансплантация). Те включват циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус.
- **сърдечни гликозиди** (използвани за лечението на някои сърдечни заболявания). Това включва дигоксин.
- **антикоагуланти** (използвани за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци). Това включва варфарин.
- **лекарства при диабет**. Те включват глимепирид и глипизид.
- **лекарства за понижаване на кръвното налягане**. Това включва верапамил.

Alyftrek с храна и напитки

Избягвайте храна или напитки, съдържащи грейпфрут, по време на лечението, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на Alyftrek, като повишат количеството му в организма Ви.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, **посъветвайте се с Вашия лекар** преди употребата на това лекарство.

- **Бременност:** Вашият лекар ще Ви помогне да решите кое е най-добре за Вас и Вашето дете.
- **Кърмене:** Установено е наличие на тезакафтор при кърмачета. Няма достатъчна информация, за да се определи дали ванзакафтор или деутивакафтор преминават в кърмата, но е установено наличие на ивакафтор при кърмачета. Вашият лекар ще вземе предвид ползата от кърменето за бебето Ви и ползата от лечението за Вас, за да Ви помогне да решите дали да спрете кърменето или да прекратите лечението.

Шофиране и работа с машини

Alyftrek може да причини замаяване. Ако се почувствате замаяни, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с машини.

Alyftrek съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Alyftrek

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Alyftrek таблетки се предлага с две различни количества на активното вещество. Вашият лекар ще определи подходящата за Вас доза.

Препоръчителна доза за пациенти на възраст 6 и повече години:

Тегло	Дневна доза	Количество на активното вещество в таблетката
Под 40 kg	Три кръгли таблетки веднъж дневно.	деутивакафтор 50 mg/ тезакафтор 20 mg/ ванзакафтор 4 mg
40 kg или повече	Две таблетки с форма на капсула веднъж дневно.	деутивакафтор 125 mg/ тезакафтор 50 mg/ ванзакафтор 10 mg

Приемайте таблетките Alyftrek с храна, съдържаща мазнини. Храните или закуските, съдържащи мазнини, включват такива, които са приготвени с масло или различни видове олио или съдържат яйца. Други примери за храни, съдържащи мазнини, са:

- сирене, пълномаслено мляко, млечни продукти от пълномаслено мляко, кисело мляко, шоколад
- месо, мазна риба
- авокадо, хумус, продукти на основата на соя (тофу)
- ядки, хранителни блокчета или напитки, съдържащи мазнини

Избягвайте храни и напитки, съдържащи грейпфрут, докато приемате Alyftrek. За по-подробна информация вижте точка 2 „Alyftrek с храни и напитки“.

Поглъщайте таблетките цели. Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетките, преди да ги глътнете.

Приемайте ги приблизително по едно и също време всеки ден. Таблетките са за прием през устата.

Трябва да продължите да приемате всички Ваши други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да ги спрете.

Ако имате умерени чернодробни проблеми, това лекарство не се препоръчва, но Вашият лекар ще реши дали е подходящо Вие да приемате лекарството.

Ако имате тежки чернодробни проблеми, Вие не трябва да приемате това лекарство. Вижте също „Предупреждения и предпазни мерки“ в точка 2.

Ако сте приели повече от необходимата доза Alyftrek

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт за съвет. Ако е възможно, вземете със себе си Вашето лекарство и тази листовка. Може да получите нежелани реакции, включващи споменатите в точка 4 по-долу.

Ако сте пропуснали да приемете Alyftrek

Ако сте пропуснали една доза, определете колко време е изминало от времето, когато е трябвало да я приемете.

- **Ако са изминали по-малко от 6 часа** от пропускането на дозата, приемете пропуснатите таблетки при първа възможност. След това продължете с обичайната схема.
- **Ако са изминали повече от 6 часа** от пропускането на дозата, тя не трябва да се приема, а на следващия ден да се продължи с първоначалната схема.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

Ако сте спрели приема на Alyftrek

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да продължите да приемате Alyftrek. Важно е да приемате това лекарство редовно. Не променяйте нищо, освен ако не Ви каже Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Възможни признаци на чернодробни проблеми

Повишени чернодробни ензими в кръвта се наблюдават често при пациенти с КФ и при тези, приемащи Alyftrek. Следните състояния могат да бъдат признаци на чернодробни проблеми:

- болка или дискомфорт в горната дясна част на корема
- пожълтяване на кожата или на бялата част на очите
- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- тъмна урина

Депресия. Признаците включват тъга или промени в настроението, тревожност, чувство на емоционален дискомфорт.

Говорете с Вашия лекар незабавно, ако получите някой от горните симптоми.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишени чернодробни ензими (признаци на претоварване на черния дроб)
- главоболие
- диария
- коремна болка
- запушен нос (назална конгестия)
- инфекция на горните дихателни пътища (носа и гърлото)
- грип
- зачервяване или възпаление на гърлото (орофарингеална болка)
- замаяване
- бактерии в храчките

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- депресия
- обрив
- повишена креатин фосфокиназа (признак на разграждане на мускулната тъкан), наблюдавана при кръвните изследвания
- тревожност
- хрема (ринит)
- болка в ухото
- дискомфорт в ухото
- зачервено гърло (фарингеален еритем)
- звънтене или бучене в ушите (тинитус)
- повишено кръвоснабдяване на тъпанчето, което може да причини зачервяване и възпаление (хиперемия на тъпанчевата мембрана)
- проблеми с нервите във вътрешното ухо, които могат да засегнат слуха и равновесието (вестибуларно нарушение)
- проблеми със синусите (запушване на синусите)

- гадене
- бучки в гърдата (образуване в гърдата)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление на гърдата
- заглъхване на ухото (конгестия на ухото)
- уголемяване на гърдите при мъже (гинекомастия)
- проблеми с гръдните зърна
- болка в гръдните зърна

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Alyftrek

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката, след „Годен до“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Alyftrek

- Активни вещества: деутивакафтор, тезакафтор и ванзакафтор.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg деутивакафтор, 20 mg тезакафтор и ванзакафтор калциев дихидрат, еквивалентен на 4 mg ванзакафтор.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg деутивакафтор, 50 mg тезакафтор и ванзакафтор калциев дихидрат, еквивалентен на 10 mg ванзакафтор.

Други съставки:

- Ядро на таблетката: кроскармелоза натрий (E468), хипромелоза (E464), хипромелозен ацетат сукцинат, магнезиев стеарат (E470b), микрокристална целулоза (E460(i)) и натриев лаурилсулфат (E487).
- Филмово покритие на таблетката: кармин (E120), брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133), хидроксипропил целулоза (E463), хипромелоза (E464), червен железен оксид (E172), талк (E553b) и титанов диоксид (E171).

Вижте края на точка 2 за важна информация за съдържанието на Alyftrek.

Как изглежда Alyftrek и какво съдържа опаковката

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg филмирани таблетки са лилави таблетки с кръгла форма с вдлъбнато релефно означение „V4“ от едната страна и гладки от другата страна.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg са лилави таблетки с форма на капсула с вдлъбнато релефно означение „V10“ от едната страна и гладки от другата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Северна Ирландия
BT63 5UA
Обединено кралство

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Сími/Τηλ/Ρuh:
+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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/en>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.