

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg potahované tablety
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg deutivakaftoru (*deutivacaftor*), 20 mg tezakaftoru (*tezacaftor*) a dihydrát vápenaté soli vanzakaftoru odpovídající 4 mg vanzakaftoru (*vanzacaftor*).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 125 mg deutivakaftoru (*deutivacaftor*), 50 mg tezakaftoru (*tezacaftor*) a dihydrát vápenaté soli vanzakaftoru odpovídající 10 mg vanzakaftoru (*vanzacaftor*).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg potahované tablety

Purpurová kulatá tableta s vyraženým označením „V4“ na jedné straně a hladká na druhé straně (průměr 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg potahované tablety

Purpurová tableta ve tvaru tobolky s vyraženým označením „V10“ na jedné straně a hladká na druhé straně (15 mm × 7 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tablety přípravku Alyftrek jsou indikovány k léčbě cystické fibrózy (*cystic fibrosis*, CF) u osob ve věku 6 let a starších, které mají alespoň jednu mutaci jiné třídy než I v genu pro transmembránový regulátor vodivosti cystické fibrózy (*cystic fibrosis transmembrane regulator*, *CFTR*) (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Alyftrek smí předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou CF. Pokud je genotyp osoby s CF neznámý, je třeba provést genotypizaci přesnou a validovanou metodou, která potvrdí přítomnost alespoň jedné mutace *CFTR*, která je na základě klinických a/nebo *in vitro* údajů (pomocí genotypové analýzy) citlivá na tuto léčbu (viz bod 5.1). Přípravek Alyftrek má být používán pouze

u pacientů s diagnózou CF. Diagnóza CF má být stanovena na základě doporučených diagnostických postupů a klinického posouzení.

Existuje omezený počet pacientů s CF, u nichž se vyskytují mutace neuvedené v tabulce 4, které mohou být citlivé na léčbu. V těchto případech, pokud lékař usoudí, že potenciální přínosy převažují nad potenciálními riziky, může být zvážena léčba, které má probíhat pod pečlivým lékařským dohledem. Do této skupiny nespádají pacienti se dvěma mutacemi třídy I (nulovými mutacemi, o nichž je známo, že nevytvářejí protein CFTR), protože se neočekává, že by u nich došlo k odpovědi na léčbu modulátorem (viz body 4.1, 4.4 a 5.1).

Dávkování

U všech pacientů se doporučuje monitorovat hladiny aminotransferáz (ALT a AST) a celkového bilirubinu před zahájením léčby, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby, a poté pravidelně každý rok. U pacientů s onemocněním jater nebo zvýšenými hladinami aminotransferáz v anamnéze je nutné zvážit častější sledování (viz bod 4.4.)

Dávkování pro dospělé a pediatrické pacienty ve věku 6 let a starší je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování pro osoby s CF ve věku 6 let a starší		
Věk	Tělesná hmotnost	Denní dávka (jednou denně)
≥ 6 let	< 40 kg	Tři tablety s obsahem 50 mg deutivakaftoru, 20 mg tezakaftoru a 4 mg vanzakaftoru
	≥ 40 kg	Dvě tablety s obsahem 125 mg deutivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 10 mg vanzakaftoru

Každá dávka musí být užita vcelku s jídlem obsahujícím tuk, jednou denně přibližně ve stejnou dobu (viz Způsob podání).

Vynechaná dávka

Pokud od vynechané dávky uplynulo 6 hodin nebo méně, má být vynechaná dávka užita co nejdříve a následující den se má pokračovat podle původního schématu.

Pokud od vynechané dávky uplynulo více než 6 hodin, má se vynechaná dávka přeskočit a následující den se má pokračovat podle původního schématu.

Souběžné použití inhibitorů CYP3A

Při souběžném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A (např. flukonazolem, erythromycinem, verapamilem) nebo silnými inhibitory CYP3A (např. ketokonazolem, itraconazolem, posakonazolem, vorikonazolem, telithromycinem nebo klarithromycinem) má být dávka snížena dle doporučení v tabulce 2 (viz body 4.4 a 4.5).

Tabulka 2: Dávkovací schéma při souběžném použití se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A			
Věk	Tělesná hmotnost	Středně silné inhibitory CYP3A	Silné inhibitory CYP3A
≥ 6 let	< 40 kg	Dvě tablety s obsahem 50 mg deutivakaftoru, 20 mg tezakaftoru a 4 mg vanzakaftoru každý druhý den	Dvě tablety s obsahem 50 mg deutivakaftoru, 20 mg tezakaftoru a 4 mg vanzakaftoru jednou týdně

Tabulka 2: Dávkovací schéma při souběžném použití se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A			
Věk	Tělesná hmotnost	Středně silné inhibitory CYP3A	Silné inhibitory CYP3A
	≥ 40 kg	Jedna tableta s obsahem 125 mg deutivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 10 mg vanzakaftoru každý druhý den	Jedna tableta s obsahem 125 mg deutivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a 10 mg vanzakaftoru jednou týdně

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není doporučena žádná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Mírná porucha funkce jater (třída A podle Childa a Pugh)

Není doporučena žádná úprava dávky. Je třeba pečlivě sledovat jaterní testy (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Středně těžká porucha funkce jater (třída B podle Childa a Pugh)

Použití se nedoporučuje. Podání D-IVA/TEZ/VNZ se má zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska jednoznačně nutné a přínos převažuje nad rizikem. Pokud se použije, není doporučena žádná úprava dávky. Je třeba pečlivě sledovat jaterní testy (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Těžká porucha funkce jater (třída C podle Childa a Pugh)

Nemá se používat (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U osob s CF, které mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin, se nedoporučuje žádná úprava dávky. S použitím u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nejsou žádné zkušenosti (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost D-IVA/TEZ/VNZ u dětí ve věku méně než 6 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje z klinických studií. Kombinace D-IVA/TEZ/VNZ nemá být používána u dětí ve věku méně než 1 rok z důvodu zjištění týkajících se bezpečnosti ve studiích s tezakaftorem na mláďatech potkanů (viz bod 5.3).

Způsob podání

Perorální podání. Pacienty s CF je nutné poučit, aby polykali tablety vcelku. Tablety se před spolknutím nemají žvýkat, drtit ani lámat, jelikož v současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by podpořily jiné způsoby podání.

Tablety se mají užívat s jídlem s obsahem tuku. Příkladem jídel nebo svačin, které obsahují tuk, jsou ty připravené s máslem nebo oleji nebo obsahující vejce, sýry, ořechy, plnotučné mléko nebo maso (viz bod 5.2).

V průběhu léčby je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku / léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšené hladiny aminotransferáz a poškození jater

Během prvních 6 měsíců léčby byly hlášeny případy selhání jater vedoucí k transplantaci u pacientů s již existujícím pokročilým onemocněním jater i bez něj, kteří užívali léčivý přípravek obsahující kombinaci elexakaftor, tezakaftor a ivakaftor, který obsahuje jednu stejnou (tezakaftor) a jednu podobnou (ivakaftor) léčivou látku jako přípravek Alyftrek. Zvýšené hodnoty aminotransferáz jsou u osob s CF běžné a byly pozorovány u některých osob s CF léčených kombinací deutivakaftoru, tezakaftoru a vanzakaftoru (D-IVA/TEZ/VNZ) (viz bod 4.8). U pacientů užívajících IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA byly zvýšené hladiny aminotransferáz někdy spojeny se současným zvýšením hladiny celkového bilirubinu. U všech osob s CF se doporučuje vyšetřit hladiny aminotransferáz (ALT a AST) a celkového bilirubinu před zahájením léčby, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby, a poté pravidelně každý rok. U osob s CF s onemocněním jater nebo zvýšenými hladinami aminotransferáz v anamnéze je nutné zvážit častější sledování.

Pokud se u pacienta objeví klinické známky nebo příznaky naznačující poškození jater (např. žloutenka a/nebo tmavá moč, nevysvětlitelná nauzea nebo zvracení, bolest v pravém horním kvadrantu nebo anorexie), má být léčba přerušena a mají být neprodleně provedena stanovení hladin sérových aminotransferáz a celkového bilirubinu. V případě výskytu hodnot ALT nebo AST $> 5 \times$ horní hranice normy (*upper limit of normal*, ULN) nebo ALT nebo AST $> 3 \times$ ULN s hladinou bilirubinu $> 2 \times$ ULN má být podávání léku přerušeno. Je třeba pozorně kontrolovat výsledky laboratorních testů, dokud abnormality neodezní. Po srovnání abnormalit je nutné zvážit přínosy a rizika další léčby (viz body 4.2, 4.8 a 5.2). Pacienty, u nichž po přerušení léčby dojde k jejímu obnovení, je třeba pečlivě sledovat.

U osob s CF s preexistujícím pokročilým onemocněním jater (např. cirhózou, portální hypertenzí) má být D-IVA/TEZ/VNZ používán s opatrností a pouze v případě, kdy očekávané přínosy léčby převáží nad riziky. Pokud dojde k použití u těchto pacientů, mají být po zahájení léčby pečlivě sledováni (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Pacienti, u kterých došlo k ukončení nebo přerušení podávání léčivého přípravku obsahujícího tezakaftor nebo ivakaftor z důvodu nežádoucích účinků

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti D-IVA/TEZ/VNZ u pacientů, u kterých došlo k ukončení nebo přerušení podávání léčivého přípravku obsahujícího tezakaftor nebo ivakaftor z důvodu nežádoucích účinků. Před použitím D-IVA/TEZ/VNZ u těchto pacientů mají být zváženy přínosy a rizika. Pokud dojde k použití D-IVA/TEZ/VNZ u těchto pacientů, je nutné je pečlivě sledovat, podle jejich klinického stavu.

Porucha funkce jater

Léčba pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje. U osob s CF a středně těžkou poruchou funkce jater lze použití D-IVA/TEZ/VNZ zvážit pouze v případě, že je to z lékařského hlediska jednoznačně nutné a očekává se, že přínosy převáží nad riziky. Pokud se použije, není doporučena žádná úprava dávky.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být D-IVA/TEZ/VNZ léčeni (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Deprese a další psychiatrické poruchy

U pacientů léčených D-IVA/TEZ/VNZ byly hlášeny deprese a úzkosti. U pacientů užívajících léčivý přípravek obsahující elezakaftor, tezakaftor a ivakaftor, který obsahuje jednu stejnou (tezakaftor) a jednu podobnou (ivakaftor) léčivou látku jako přípravek Alyftrek, byly hlášeny případy změn chování a insomnie.

V některých případech bylo zaznamenáno zmírnění příznaků po přerušení léčby. Pacienti (a pečovatelé) mají být upozorněni na nutnost sledování výskytu depresivní nálady, sebevražedných myšlenek, poruch spánku nebo neobvyklých změn chování a mají být poučeni, aby v případě výskytu těchto příznaků upozornili svého ošetřujícího lékaře (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

S použitím D-IVA/TEZ/VNZ u osob s CF s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění nejsou žádné zkušenosti, proto se u této populace doporučuje postupovat opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Mutace, které pravděpodobně nebudou citlivé na léčbu modulátorem

U pacientů s genotypem sestávajícím ze dvou mutací *CFTR*, o nichž je známo, že nevytvářejí protein CFTR (tj. dvou mutací třídy I), se neočekává, že budou na léčbu odpovídat.

Klinické studie porovnávající D-IVA/TEZ/VNZ s TEZ/IVA nebo IVA

Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by přímo porovnávaly D-IVA/TEZ/VNZ s TEZ/IVA nebo IVA u pacientů, kteří nejsou nosiči variant *F508del*.

Pacienti po transplantaci orgánů

Kombinace D-IVA/TEZ/VNZ nebyla zkoumána u osob s CF, kteří podstoupili transplantaci orgánu. Proto se použití u pacientů po transplantaci nedoporučuje. Pokud se použije, interakce s běžně používanými imunosupresivy jsou popsány v bodě 4.5.

Případy vyrážky

Incidence případů vyrážky byla vyšší u žen než u mužů, zvláště u žen užívajících hormonální antikoncepci. Roli hormonální antikoncepce při výskytu vyrážky nelze vyloučit. U osob s CF užívajících hormonální antikoncepci, u kterých se objeví vyrážka, je třeba zvážit přerušení léčby D-IVA/TEZ/VNZ a užívání hormonální antikoncepce. Po ústupu vyrážky se má zvážit, zda je vhodné opětovné užívání D-IVA/TEZ/VNZ bez hormonální antikoncepce. Pokud se vyrážka znovu neobjeví, lze zvážit opětovné užívání hormonální antikoncepce (viz body 4.5 a 4.8).

Starší pacienti

Klinické studie s D-IVA/TEZ/VNZ nezahrnovaly dostatečný počet osob s CF ve věku 65 let a starších, aby bylo možné určit, zda je odpověď u těchto pacientů odlišná od odpovědi u mladších dospělých. Doporučené dávkování je založeno na farmakokinetickém profilu a znalostech ze studií s tezakaftorem/ivakaftorem (TEZ/IVA) v kombinaci s ivakaftorem (IVA) a s ivakaftorem (IVA) v monoterapii (viz body 4.2 a 5.2).

Interakce s léčivými přípravky

Induktory CYP3A

Očekává se, že expozice vanzakaftoru (VNZ), tezakaftoru (TEZ) a deutivakaftoru (D-IVA) se sníží při souběžném použití středně silných nebo silných induktorů CYP3A, což může potenciálně vést ke

snížení účinnosti D-IVA/TEZ/VNZ; proto se souběžné podávání se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A

Expozice VNZ, TEZ a D-IVA se zvyšují při souběžném podávání se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A. Proto má být dávka při souběžném použití se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A snížena (viz body 4.2 a 4.5).

Katarakta

U osob s CF ve věku do 18 let léčených přípravky obsahujícími ivakaftor (IVA) byly hlášeny případy získaného zákalu čočky bez dopadu na zrak. Přestože v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (např. použití kortikosteroidů, expozice záření), možné riziko souvislosti s léčbou IVA nelze vyloučit. Vzhledem k tomu, že D-IVA je deuterovaný izotopolog IVA, doporučuje se u osob s CF mladších 18 let, které zahajují léčbu D-IVA/TEZ/VNZ, provést vstupní a následná oftalmologická vyšetření (viz bod 5.3).

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky ovlivňující farmakokinetiku D-IVA/TEZ/VNZ

Induktory CYP3A

VNZ, TEZ a D-IVA jsou substráty CYP3A. VNZ a D-IVA jsou senzitivní substráty CYP3A. Souběžné použití induktorů CYP3A může vést ke sníženým expozicím, a tedy snížené účinnosti D-IVA/TEZ/VNZ. Souběžné podávání se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Příklady středně silných nebo silných induktorů CYP3A zahrnují:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) a efavirenz.

Inhibitory CYP3A

Souběžné podávání s itraconazolem, silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo AUC VNZ 10,5krát, AUC TEZ 4,0krát až 4,5krát a AUC D-IVA 11,1krát. Dávka D-IVA/TEZ/VNZ má být při souběžném podání se silnými inhibitory CYP3A snížena (viz body 4.2 a 4.4).

Příklady silných inhibitorů CYP3A zahrnují:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol a vorikonazol
- telithromycin a klarithromycin

Simulace naznačují, že souběžné podávání se středně silnými inhibitory CYP3A může zvýšit AUC VNZ přibližně 2,4krát až 3,9krát, AUC TEZ 2,1krát a AUC D-IVA 2,9krát až 4,8krát. Dávka D-IVA/TEZ/VNZ má být při souběžném podání se středně silnými inhibitory CYP3A snížena (viz body 4.2 a 4.4).

Příklady středně silných inhibitorů CYP3A zahrnují:

- flukonazol

- erythromycin
- verapamil

Při souběžném podávání D-IVA/TEZ/VNZ s grapefruitovou šťávou, která obsahuje jednu nebo více složek, jenž středně silně inhibují CYP3A, se může zvýšit expozice VNZ, TEZ a D-IVA. V průběhu léčby je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.2).

Ciprofloxacin

Kombinace D-IVA/TEZ/VNZ nebyla hodnocena z hlediska souběžného použití s ciprofloxacinem. Ciprofloxacin však neměl klinicky relevantní vliv na expozici TEZ nebo IVA a neočekává se, že by měl mít klinicky relevantní vliv na expozici VNZ nebo D-IVA. Při souběžném podávání D-IVA/TEZ/VNZ s ciprofloxacinem proto není nutná žádná úprava dávky.

Léčivé přípravky ovlivněné VNZ, TEZ a D-IVA

Substráty CYP2C9

D-IVA může inhibovat CYP2C9, a proto se při souběžném podávání D-IVA/TEZ/VNZ s warfarinem doporučuje sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (*international normalised ratio*, INR). Mezi další léčivé přípravky, jejichž expozice může být zvýšená vlivem D-IVA/TEZ/VNZ, patří glimepirid a glipizid; tyto léčivé přípravky je nutné používat s opatrností.

Potenciál pro interakce s transportéry

Kombinace D-IVA/TEZ/VNZ nebyla hodnocena z hlediska souběžného použití se substráty P-glykoproteinu (P-gp). Souběžné podávání tezakaftoru/ivakaftoru (TEZ/IVA) s digoxinem, citlivým substrátem P-gp, však zvýšilo AUC digoxinu 1,3krát. Podávání D-IVA/TEZ/VNZ může zvýšit systémovou expozici léčivých přípravků, které jsou citlivými substráty P-gp, což může zvyšovat nebo prodlužovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání s digoxinem nebo jinými substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem, např. cyklosporinem, everolimem, sirolimem a takrolimem, je třeba postupovat s opatrností a doporučuje se vhodný monitoring.

Na základě údajů *in vitro* mají VNZ, TEZ a D-IVA nízký potenciál v klinicky relevantních koncentracích inhibovat OATP1B1. D-IVA má *in vitro* podobný inhibiční potenciál na OATP1B1 jako IVA. Souběžné podávání TEZ/IVA s pitavastatinem, substrátem OATP1B1, nemělo žádný klinicky relevantní vliv na expozici pitavastatinu.

Substráty proteinu rezistence karcinomu prsu (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

VNZ a D-IVA jsou inhibitory BCRP *in vitro*. Souběžné používání D-IVA/TEZ/VNZ se substráty BCRP může zvýšit expozici těmito substráty; to však nebylo předmětem klinických studií. Při souběžném podávání se substráty BCRP je třeba postupovat s opatrností a doporučuje se vhodný monitoring.

Hormonální antikoncepce

Kombinace D-IVA/TEZ/VNZ nebyla hodnocena z hlediska souběžného použití s perorální antikoncepcí. TEZ v kombinaci s IVA a samotný IVA byly studovány s ethinylestradiolem/norethisteronem a bylo zjištěno, že nemají žádný klinicky relevantní vliv na expozici perorální antikoncepci. VNZ, TEZ a D-IVA mají nízký potenciál indukovat či inhibovat CYP3A *in vitro*. Neočekává se, že by měly D-IVA/TEZ/VNZ vliv na účinnost perorální antikoncepce.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání D-IVA/TEZ/VNZ těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Alyftrek v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Omezené údaje naznačují, že se TEZ vylučuje do lidského mléka a byl kvantifikován v plazmě kojených novorozenců/děti léčených žen. VNZ se vylučuje do mléka kojících samic potkanů. Účinek D-IVA nebyl hodnocen, nicméně omezené údaje naznačují, že se IVA vylučuje do lidského mléka a byl kvantifikován v plazmě kojených novorozenců/děti léčených žen.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Alyftrek.

Fertilita

Údaje týkající se účinku VNZ, TEZ a D-IVA na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Účinky D-IVA na fertilitu nebyly u potkanů hodnoceny; IVA však měl vliv na fertilitu samic a samců potkanů. VNZ a TEZ neměly u samců a samic potkana žádný vliv na parametry fertility a reprodukční výkonnosti (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

D-IVA/TEZ/VNZ má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U osob s CF užívajících TEZ/IVA v kombinaci s IVA i IVA v monoterapii byly hlášeny závratě (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se závrať objeví, musí být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky u osob s CF ve věku 12 let a starších léčených přípravkem Alyftrek patří bolest hlavy (15,8 %) a průjem (12,1 %). Četnost ukončení léčby v klinických studiích z důvodu nežádoucích účinků je 3,8 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k ukončení léčby, byla zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (1,5 %) a zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (1,3 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky, které se vyskytly při užívání přípravku Alyftrek, jsou zvýšení hladiny ALT (0,4 %) a zvýšení hladiny AST (0,4 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 3 shrnuje nežádoucí účinky pozorované při užívání D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA v kombinaci s IVA a IVA v monoterapii. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle klasifikace frekvence MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky léků podle preferovaného termínu, incidence a frekvence		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	velmi časté
	Nazofaryngitida	velmi časté
	Chřipka*	velmi časté
	Rinitida	časté
Psychiatrické poruchy	Deprese	časté
	Úzkost*	časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*	velmi časté
	Závrať	velmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolest ucha	časté
	Ušní diskomfort	časté
	Tinnitus	časté
	Překrvení bubínku	časté
	Vestibulární porucha	časté
	Otok ucha	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest	velmi časté
	Zduření nosní sliznice	velmi časté
	Překrvení vedlejší nosní dutiny	časté
	Faryngeální erytém	časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	velmi časté
	Průjem*	velmi časté
	Nauzea	časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz	velmi časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy*	časté
	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy*	časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka*	časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Útvar v prsu	časté
	Záněť prsu	méně časté
	Gynekomastie	méně časté
	Porucha bradavky	méně časté
	Bolest bradavky	méně časté
Vyšetření	Bakterie ve sputu	velmi časté
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi*	časté

* Nežádoucí reakce pozorované během klinických studií s deutivakaftorem/tezakaftorem/vanzakaftorem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

Ve studiích 121-102 a 121-103 byl výskyt maximálních hodnot aminotransferáz (ALT nebo AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ nebo $> 3 \times$ ULN u D-IVA/TEZ/VNZ 1,3 %, 2,5 % a 6,0 % v uvedeném pořadí. Incidence nežádoucího účinku zvýšení hladin aminotransferáz byla u D-IVA/TEZ/VNZ 9,0 %. Z celkového počtu účastníků léčených D-IVA/TEZ/VNZ jich 1,5 % ukončilo léčbu kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz.

V kohortě B1 studie 121-105 u osob s CF ve věku 6 let až méně než 12 let byla incidence maximálních hodnot aminotransferáz (ALT nebo AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ nebo $> 3 \times$ ULN u přípravku Alyftrek 0 %, 1,3 % a 3,8 % v uvedeném pořadí.

Případy vyrážky

Ve studiích 121-102 a 121-103 byl výskyt případů vyrážky (např. vyrážka, pruritická vyrážka) u přípravku D-IVA/TEZ/VNZ 11,0 %. Případy vyrážky byly obvykle mírné až středně závažné. Incidence případů vyrážky byla 9,4 % u mužů a 13,0 % u žen (viz body 4.4 a 4.5).

Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy

Ve studiích 121-102 a 121-103 byla incidence maximálních hodnot kreatinfosfokinázy $> 5 \times$ ULN u D-IVA/TEZ/VNZ 7,9 %. Z celkového počtu účastníků léčených D-IVA/TEZ/VNZ jich 0,2 % ukončilo léčbu kvůli zvýšeným hladinám kreatinfosfokinázy.

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti D-IVA/TEZ/VNZ v kohortě B1 ve studii 121-105 byly hodnoceny u 78 osob s CF ve věku od 6 let do méně než 12 let. Údaje o bezpečnosti D-IVA/TEZ/VNZ ve studiích 121-102 a 121-103 byly hodnoceny u 67 osob s CF ve věku od 12 let do méně než 18 let. Bezpečnostní profil je u pediatrických a dospělých pacientů celkově konzistentní.

Zvýšené hladiny aminotransferáz

V kohortě B1 studie 121-105 u osob s CF ve věku 6 let až méně než 12 let byla incidence maximálních hodnot aminotransferáz (ALT nebo AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ nebo $> 3 \times$ ULN 0,0 %, 1,3 %, a 3,8 % v uvedeném pořadí. U žádného z pacientů léčených přípravkem Alyftrek nebyly hladiny aminotransferáz zvýšené na > 3 násobek ULN spojeny se zvýšenou hladinou celkového bilirubinu na > 2 násobek ULN ani nedošlo k ukončení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Vyrážka

Během studie 121-105 u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let se u 4 (5,1 %) subjektů vyskytl alespoň 1 případ vyrážky. Případy vyrážky byly mírné. Tyto vyrážky nevedly k ukončení nebo přerušení léčby.

Zákal čočky

Během studie 121-105 u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let se u 1 (1,3 %) osoby s CF vyskytl případ zákalu čočky.

Jiné zvláštní populace

Bezpečnostní profil D-IVA/TEZ/VNZ byl všeobecně podobný u všech podskupin pacientů, zahrnujících analýzu podle věku, pohlaví, výchozí hodnoty usilovně vydechnutého objemu vzduchu za 1 sekundu vyjádřené v procentech předpokládané hodnoty (*percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV₁) a zeměpisných oblastí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování přípravkem Alyftrek není dostupné žádné specifické antidotum. Léčba předávkování sestává z obecných podpurných opatření zahrnujících sledování životních funkcí a klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX33

Mechanismus účinku

VNZ a TEZ jsou korektory CFTR, které se váží na různá místa proteinu CFTR a mají aditivní účinek při usnadnění zpracování a přenosu selektivních mutantních forem (včetně *F508del*-CFTR) v buňce, čímž zvyšují množství proteinu CFTR na buněčném povrchu, ve srovnání s jednotlivými molekulami samostatně. D-IVA zvyšuje pravděpodobnost otevírání kanálu (tzv. *gating*) tvořeného proteinem CFTR na buněčném povrchu.

Kombinovaným účinkem VNZ, TEZ a D-IVA je zvýšení množství a funkce CFTR na povrchu buněk, což vede ke zvýšené aktivitě CFTR měřené jak pomocí transportu chloridových iontů zprostředkovaného CFTR *in vitro* tak pomocí stanovení chloridů v potu (SwCl) u osob s CF.

Test transportu chloridových iontů při CFTR ve folikulárních buňkách štítné žlázy potkanů (*Fischer Rat Thyroid*, FRT) exprimujících mutantní CFTR

Odpověď mutantního proteinu CFTR na D-IVA/TEZ/VNZ při transportu chloridových iontů byla zjišťována v elektrofyziologických studiích v Ussingově komoře s použitím panelu buněčných linií FRT transfekovaných jednotlivými mutacemi *CFTR*. D-IVA/TEZ/VNZ zvýšil transport chloridových iontů v buňkách FRT exprimujících selektivní mutace *CFTR*.

V podmínkách *in vitro* byl práh reakce CFTR na transport chloridových iontů stanoven jako čisté zvýšení nejméně o 10 % běžné hodnoty oproti výchozí hodnotě, protože je prediktivní nebo lze reálně očekávat, že předpoví klinickou odpověď. U jednotlivých mutací nesouvisí velikost čisté změny oproti výchozímu stavu transportu chloridových iontů zprostředkovaného CFTR *in vitro* s velikostí klinické odpovědi.

Na základě *in vitro* údajů získaných s využitím FRT buněk je pravděpodobné, že přítomnost jedné mutace v genu pro CFTR citlivé na D-IVA/TEZ/VNZ povede u pacientů s CF ke klinické odpovědi.

V tabulce 4 jsou uvedeny mutace *CFTR* zahrnuté do indikace k léčbě přípravkem Alyftrek. Výskyt mutací *CFTR* uvedených v této tabulce nemá nahrazovat diagnózu cystické fibrózy, ani být jediným určujícím faktorem při předepisování léčby.

Tabulka 4: Mutace <i>CFTR</i> identifikované jako citlivé na D-IVA/TEZ/VNZ na základě klinických nebo <i>in vitro</i> údajů				
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;H949	P1013L	S18I
3141del9	E403D [#]	L [‡]	P1021L	S18N
3143del9	E474K	H954P	P1021T	S308P
314del9	E527G	I1023R	P111L	S341P
3195del6	E56K [#]	I105N	P1372T	S364P

Tabulka 4: Mutace *CFTR* identifikované jako citlivé na D-IVA/TEZ/VNZ na základě klinických nebo *in vitro* údajů

3199del6	E588V [#]	I1139V [#]	P140S	S434P
3272-26A→G [†]	E60K [#]	I1203V	P205S [#]	S492F
3331del6	E822K [#]	I1234L	P439S	S50P
3410T→C	E831X [†]	I1234Vdel6a	P499A	S519G
3523A→G	E92K [#]	a	P574H	S531P
3601A→C	F1016S [#]	I125T	P5L [#]	S549I
3761T→G	F1052V [#]	I1269N [#]	P67L [#]	S549N*
3791C/T	F1074L [#]	I1366N [#]	P750L	S549R*
3849+10kbC→T [†]	F1078S	I1366T	P798S	S557F
3850G→A	F1099L [#]	I1398S	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148L	P99L	S589N [#]
4193T→G	F191V [#]	I148N	Q1012P	S624R
546insCTA [#]	F200I	I148T;H609	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del [#]	R [‡]	Q1209P	S737F [#]
711+3A→G [†]	F311L [#]	I175V [#]	Q1291H	S821G
A1006E [#]	F312del	I331N	Q1291R [#]	S898R
A1025D	F433L	I336K*	Q1313K	S912L [#]
A1067P	F508C;S1251N [‡] [#]	I336L	Q1352H	S912L;G1244
A1067T [#]	F508del*	I444S	Q151K	V [‡]
A1067V	F508del;R1438W [‡]	I497S	Q179K	S912T
A107G	F575Y [#]	I502T*	Q237E [#]	S945L*
A1081V	F587I	I506L	Q237H [#]	S955P
A1087P	F587L	I506T	Q237P	S977F [#]
A120T [#]	F693L(TTG)	I506V	Q30P	S977F;R1438
A1319E	F87L	I506V;D116	Q359K/T360K [‡]	W [‡]
A1374D	F932S	8G [‡]	Q359R [#]	T1036N [#]
A141D	G1047D	I521S	Q372H	T1057R
A1466S	G1047R	I530N	Q452P	T1086A
A155P	G1061R	I556V	Q493L	T1086I
A234D [#]	G1069R [#]	I586V	Q493R	T1246I
A234V	G1123R	I601F [#]	Q552P	T1299I
A238V	G1173S	I601T	Q98P	T1299K
A309D	G1237V	I618N	Q98R [#]	T164P
A349V [#]	G1244E*	I618T [#]	R1048G	T338I [#]
A357T	G1244R	I86M	R1066C	T351I
A455E*	G1247R	I980K [#]	R1066G	T351S
A455V	G1249E	K1060T [#]	R1066H*	T351S;R851L
A457T	G1249R [#]	K162E	R1066L	[‡]
A462P	G1265V	K464E	R1066M	T388M
A46D	G126D [#]	K464N	R1070P	T465I
A534E	G1298V	K522E	R1070Q [#]	T465N
A554E [#]	G1349D [#]	K522Q	R1070W [#]	T501A
A559T	G149R	K951E	R1162Q	T582S
A559V	G149R;G576A;R66	L1011S	R117C	T604I
A561E	8C [‡]	L102R	R117C;G576A;R668	T908N
A566D	G178E [#]	L102R;F101	C [‡]	T990I
A613T	G178R [#]	6S [‡]	R117G [#]	V1008D
A62P	G194R [#]	L1065P	R117H	V1010D
A72D	G194V [#]	L1065R	R117L [#]	V1153E [#]
A872E	G213E	L1077P*	R117L;L997F [‡]	V11I
c.1367_1369dupTT	G213E;R668C [‡]	L1227S	R117P [#]	V1240G [#]
G	G213V	L1324P [#]	R1239S	V1293G [#]
C225R	G226R	L1335P [#]	R1283G	V1293I
C491R	G239R	L137P	R1283M [#]	V1415F
C590Y	G253R	L137R	R1283S [#]	V201M [#]

Tabulka 4: Mutace *CFTR* identifikované jako citlivé na D-IVA/TEZ/VNZ na základě klinických nebo *in vitro* údajů

C866Y	G27E	L1388P	R1438W	V232A
D110E [#]	G27R	L1480P [#]	R248K	V232D [#]
D110H [#]	G314E [#]	L159S	R258G [#]	V317A
D110N	G314R	L15P [#]	R297Q	V322M
D1152A	G424S	L15P;L1253	R31L [#]	V392G
D1152H*	G437D	F [‡]	R334L [#]	V456A
D1270N [#]	G451V	L165S	R334Q [#]	V456F
D1270Y	G461R	L167R	R347H [#]	V520F
D1312G	G461V	L206W*	R347L [#]	V520I
D1377H	G463V	L210P	R347P*	V562I;A1006
D1445N	G480C	L293P	R352Q*	E [‡]
D192G [#]	G480D	L327P	R352W [#]	V562L
D192N	G480S	L32P	R516G	V591A
D373N	G500D	L333F	R516S	V603F
D426N	G545R	L333H	R553Q [#]	V920L
D443Y [#]	G551A	L346P [#]	R555G	V920M
D443Y;G576A;R668C [‡] #	G551D*	L441P	R560S	V93D
D513G	G551R	L453S	R560T	W1098C*
D529G	G551S [#]	L467F	R600S	W1282G
D565G	G576A;R668C [‡] #	L558F	R709Q	W1282R*
D567N	G576A;S1359Y [‡]	L594P	R74Q [#]	W202C
D572N	G622D [#]	L610S	R74Q;R297Q [‡]	W361R
D579G [#]	G622V	L619S	R74Q;V201M;D1270N [‡]	W496R
D58H	G628A	L633P	R74W [#]	Y1014C [#]
D58V	G628R	L636P	R74W;D1270N [‡] #	Y1032C [#]
D614G [#]	G85E*	L88S	R74W;R1070W;D1270N [‡]	Y1032N
D651H	G85V	L927P	R74W;S945L [‡]	Y1073C
D651N	G91R	L967F;L1096R [‡]	R74W;V201M [‡] #	Y1092H
D806G	G930E	L973F	R74W;V201M;D1270N [‡] #	Y109C
D924N [#]	G970D [#]	M1101K*	R74W;V201M;L997F [‡]	Y109H
D979A	G970S	M1101R	R751L [#]	Y109N [#]
D979V [#]	G970V	M1137R	R75L	Y122C
D985H	H1054D*	M1137V	R75Q;L1065P [‡]	Y1381H
D985Y	H1079P	M1210K	R75Q;N1088D [‡]	Y161C
D993A	H1085P	M150K	R75Q;S549N [‡]	Y161D
D993G	H1375N	M150R	R792G [#]	Y161S [#]
D993Y	H1375P [#]	M152L	R810G	Y301C
E1104K	H139L	M152V [#]	R851L	Y517C
E1104V	H139R	M265R [#]	R933G [#]	Y563N*
E1126K	H146R	M348K	S1045Y	Y569C
E116K [#]		M394L	S108F	Y89C
		M469V		Y913C
		M498I		Y913S
		M952I [#]		Y919C
		M952T [#]		
		M961L		

Existují pacienti s CF, u nichž se vyskytují dvě vzácné non-*F508del* *CFTR* mutace neuvedené v tabulce 4. Pokud se u nich nevyskytují dvě mutace třídy I (nulové mutace, o nichž je známo, že nevytvářejí protein *CFTR*) (viz bod 4.1), mohou odpovídat na léčbu. V těchto případech, pokud lékař usoudí, že potenciální přínosy převažují nad potenciálními riziky, může být zváženo použití přípravku Alyftrek, které má probíhat pod pečlivým lékařským dohledem.

Tabulka 4: Mutace *CFTR* identifikované jako citlivé na D-IVA/TEZ/VNZ na základě klinických nebo *in vitro* údajů

Každá jednotlivá diagnóza CF má být stanovena na základě doporučených diagnostických postupů a klinického posouzení, protože existuje značná variabilita fenotypu u pacientů se stejným genotypem.

* Mutace podpořené klinickými údaji.

† Nekanonické sestřihové mutace, u nichž je účinnost extrapolována z klinických údajů jiných modulátorů *CFTR*, protože tyto mutace nelze podrobit testu na FRT buňkách

‡ Komplexní/složené mutace, kdy jedna alela genu *CFTR* má více mutací; mohou existovat nezávisle na přítomnosti mutací na druhé alele.

¶ Údaje o N1303K jsou extrapolovány na základě klinických dat o IVA/TEZ/ELX v kombinaci s IVA a podpořeny údaji z testu na lidském bronchiálním epitelu (*Human Bronchial Epithel*, HBE).

Mutace extrapolované na základě testu provedeného na buňkách FRT s TEZ/IVA nebo IVA v monoterapii, v němž pozitivní odpověď svědčí o klinické odpovědi.

Mutace bez anotace jsou zahrnuty na základě testu provedeného na buňkách FRT s D-IVA/TEZ/VNZ, v němž pozitivní odpověď svědčí o klinické odpovědi.

Farmakodynamické účinky

Účinky na množství chloridů v potu

Ve studii 121-102 (osoby s CF, heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace *CFTR*, která předpokládá buď žádnou produkci proteinu *CFTR*, nebo protein *CFTR*, který nepřenáší chloridové ionty a není citlivý na jiné modulátory *CFTR* (IVA a TEZ/IVA) *in vitro*), byl rozdíl v léčbě D-IVA/TEZ/VNZ ve srovnání s IVA/TEZ/ELX pro průměrnou absolutní změnu SwCl od výchozí hodnoty do 24. týdne -8,4 mmol/l (95% CI: -10,5; -6,3; $p < 0,0001$).

Ve studii 121-103 (osoby s CF, homozygotní nosiči mutace *F508del*, heterozygotní nosiči mutace *F508del* a buď mutace vrátkování (*gating*), nebo mutace s reziduální funkcí, nebo alespoň jedna mutace citlivá na IVA/TEZ/ELX bez mutace *F508del*) byl rozdíl v léčbě D-IVA/TEZ/VNZ ve srovnání s IVA/TEZ/ELX pro průměrnou absolutní změnu SwCl od výchozí hodnoty do 24. týdne -2,8 mmol/l (95% CI: -4,7; -0,9; $p = 0,0034$).

V kohortě B1 studie 121-105 (osoby s CF ve věku 6 let až méně než 12 let s alespoň jednou mutací, která je citlivá na IVA/TEZ/ELX) byla průměrná absolutní změna SwCl od výchozího stavu do 24. týdne -8,6 mmol/l (95% CI: -11,0; -6,3).

Účinky na kardiovaskulární systém

Účinek na QT interval

Při expozicích odpovídajících až 6násobku expozic pozorovaných při maximální doporučené dávce VNZ a dávkách odpovídajících až 3násobku maximálních doporučených dávek TEZ a D-IVA nebyl interval QT/QTc u zdravých subjektů prodloužen v žádném klinicky relevantním rozsahu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost D-IVA/TEZ/VNZ u osob s CF ve věku 12 let a starších byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, studiích fáze 3 kontrolovaných IVA/TEZ/ELX (studie 121-102 a 121-103). Farmakokinetický profil, bezpečnost a účinnost D-IVA/TEZ/VNZ u osob s CF ve věku 6 až méně než 12 let jsou podloženy důkazy ze studií D-IVA/TEZ/VNZ u osob s CF ve věku 12 let a starších (studie 121-102 a 121-103) a dalšími údaji z otevřené studie fáze 3 (kohorta B1 studie 121-105).

Studie 121-102 a 121-103

Studie 121-102 byla 52týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie IVA/TEZ/ELX u osob s CF, heterozygotních nosičů mutace *F508del* a mutace *CFTR*, která předpokládá buď žádnou produkci proteinu CFTR, nebo protein CFTR, který nepřenáší chloridové ionty a nereaguje na jiné modulatory CFTR [IVA a TEZ/IVA] *in vitro*. Celkem 398 osobám s CF ve věku 12 let a starším byl podáván IVA/TEZ/ELX během 4týdenního zaváděcího období a poté byly randomizovány k podávání D-IVA/TEZ/VNZ nebo IVA/TEZ/ELX během 52týdenního léčebného období. Průměrný věk byl 30,8 let (rozmezí 12,2 let až 71,6 let; 14,3 % mladších 18 let), 41 % žen a 59 % mužů. Po 4týdenním zaváděcím období byla průměrná výchozí hodnota ppFEV₁ 67,1 procentního bodu (rozmezí: 28,0 až 108,6), průměrné skóre CFQ-R RD na počátku bylo 84,4 (rozmezí 22,2 až 100) a průměrná hodnota SwCl na počátku byla 53,9 mmol/l (rozmezí: 10,0 mmol/l až 113,5 mmol/l).

Studie 121 103 byla 52týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie IVA/TEZ/ELX u osob s CF, které měly jeden z následujících genotypů: homozygotní nosiči mutace *F508del*, heterozygotní nosiči mutace *F508del* a buď mutace vrátkování (*gating*), nebo mutace s reziduální funkcí, nebo alespoň jedna mutace citlivá na IVA/TEZ/ELX bez mutace *F508del*. Celkem 573 osobám s CF ve věku 12 let a starším byl podáván IVA/TEZ/ELX během 4týdenního zaváděcího období a poté byly randomizovány k podávání D-IVA/TEZ/VNZ nebo IVA/TEZ/ELX během 52týdenního léčebného období. Průměrný věk byl 33,7 let (rozmezí 12,2 let až 71,2 let; 13,8 % mladších 18 let), 48,9 % žen a 51,1 % mužů. Po 4týdenním zaváděcím období byla průměrná výchozí hodnota ppFEV₁ 66,8 procentního bodu (rozmezí: 36,4 až 112,5), průměrné skóre CFQ-R RD na počátku bylo 85,7 (rozmezí 27,8 až 100) a průměrná hodnota SwCl na počátku byla 42,8 mmol/l (rozmezí: 10,0 mmol/l až 113,3 mmol/l).

V obou studiích primární cílový parametr hodnotil non-inferioritu absolutní změny ppFEV₁ od výchozí hodnoty do 24. týdne. Klíčový sekundární cílový parametr hodnotil superioritu v průměrné absolutní změně SwCl od výchozí hodnoty do 24. týdne.

Souhrn klíčových výsledků účinnosti pro studie 121-102 a 121-103 viz tabulka 5.

Tabulka 5: Analýzy účinnosti ze studií 121-102 a 121-103					
Analýza*	Statistika	Studie 121-102		Studie 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ n = 196	IVA/TEZ/ELX n = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ n = 284	IVA/TEZ/ELX n = 289
Primární					
Výchozí ppFEV ₁ (procentní body)	Průměr (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Absolutní změna ppFEV ₁ od výchozí hodnoty do 24. týdne (v procentních bodech)	n	187	193	268	276
	LS průměr (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Rozdíl LS průměrů, 95% CI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	p-hodnota (jednostranná) non- inferiority [†]	< 0,0001		< 0,0001	
Klíčové sekundární					
Výchozí hodnota SwCl (mmol/l)	Průměr (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Absolutní změna SwCl od výchozí hodnoty do 24. týdne (mmol/l)	n	185	194	270	276
	LS průměr (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Rozdíl LS průměrů, 95% CI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	p-hodnota (oboustranná)	< 0,0001		0,0034	

Tabulka 5: Analýzy účinnosti ze studií 121-102 a 121-103					
Analýza *	Statistika	Studie 121-102		Studie 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ n = 196	IVA/TEZ/ELX n = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ n = 284	IVA/TEZ/ELX n = 289
Další sekundární §					
Počet plicních exacerbací do 52. týdne	Počet příhod	67	90	86	79
	Roční incidence příhod	0,32	0,42	0,29	0,26
	Rozdíl v incidenci, 95% CI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Absolutní změna skóre CFQ-R RD od výchozí hodnoty do 24. týdne (body)	n	186	192	268	270
	LS průměr (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Rozdíl LS průměrů, 95% CI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty; CI: interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>); SE: směrodatná chyba (<i>standard error</i>); CFQ-R RD revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>cystic fibrosis questionnaire – revised</i>); SwCl: chloridy v potu Poznámka: Analýzy byly založeny na úplném souboru pro analýzu (<i>full analysis set</i> , FAS). FAS byl definován jako všechny randomizované subjekty se zamýšlenou mutací alely CFTR, jimž byla podána alespoň 1 dávka studijní léčby. * Pro stanovení výchozího stavu léčby bylo použito 4týdenní zaváděcí období léčby IVA/TEZ/ELX. † Předem stanovené meze non-inferiority byly -3,0 procentního bodu. § Nebylo kontrolováno z hlediska multiplicity.					

Ve studiích 121-102 a 121-103 se průměrná absolutní změna oproti výchozí hodnotě ppFEV₁ a absolutní změna oproti výchozí hodnotě chloridů v potu ve 24. týdnu udržely až do 52. týdne.

Studie 121-105

Studie 121-105 byla otevřená studie u osob s CF s alespoň jednou mutací citlivou na IVA/TEZ/ELX. Kohorta B1 hodnotila bezpečnost, snášenlivost a účinnost D-IVA/TEZ/VNZ u celkem 78 osob s CF ve věku 6 až méně než 12 let (průměrný věk 9,1 roku (rozmezí 6,2 až 12,0 roku), 43,6 % žen, 56,4 % mužů) během 24týdenního období léčby. V kohortě B1 všichni účastníci na začátku léčby užívali IVA/TEZ/ELX. Průměrná výchozí hodnota ppFEV₁ při užívání IVA/TEZ/ELX byla 99,7 procentního bodu (rozmezí: 29,3 až 146,0), průměrné skóre CFQ-R RD na počátku při užívání IVA/TEZ/ELX bylo 84,8 (rozmezí 16,7 až 100) a průměrná hodnota SwCl na počátku při užívání IVA/TEZ/ELX byla 40,4 mmol/l (rozmezí: 11,5 mmol/l, 109,5 mmol/l).

V kohortě B1 ve studii 121-105 byly primárními cílovými parametry bezpečnost a snášenlivost. Cílové parametry účinnosti zahrnovaly absolutní změnu ppFEV₁, absolutní změnu SwCl, absolutní změnu skóre respirační domény CFQ-R a počet plicních exacerbací (PEx) do 24. týdne.

Souhrn klíčových výsledků účinnosti je uveden v tabulce 6.

Tabulka 6: Analýzy účinnosti, studie 121-105 (kohorta B1)		
Analýza	Statistika	D-IVA/TEZ/VNZ n = 78
Sekundární účinnost		
Výchozí hodnota ppFEV ₁	Průměr (SD)	99,7 (15,1)
Výchozí hodnota SwCl	Průměr (SD)	40,4 (20,9)
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ od výchozí hodnoty do 24. týdne (procentní body)	LS průměr (95% CI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Absolutní změna SwCl od výchozí hodnoty do 24. týdne (mmol/l)	LS průměr (95% CI)	-8,6 (-11,0; -6,3)

Tabulka 6: Analýzy účinnosti, studie 121-105 (kohorta B1)		
Analýza	Statistika	D-IVA/TEZ/VNZ n = 78
Sekundární účinnost		
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R od začátku studie do 24. týdne (body)	LS průměr (95% CI)	3,9 (1,5; 6,3)
Počet plicních exacerbací do 24. týdne	Roční incidence příhod	0,15
CI: Interval spolehlivosti; ppFEV ₁ : hodnota usilovně vydechnutého objemu vzduchu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty; SD: směrodatná odchylka; CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu		

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s D-IVA/TEZ/VNZ u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě cystické fibrózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika VNZ, TEZ a D-IVA je u zdravých dospělých osob a osob s CF podobná. Po zahájení podávání D-IVA/TEZ/VNZ jednou denně dosáhnou plazmatické koncentrace ustáleného stavu do 20 dnů u VNZ, do 8 dnů u TEZ a do 8 dnů u D-IVA.

Při podávání D-IVA/TEZ/VNZ do dosažení ustáleného stavu je poměr akumulace na základě AUC přibližně 6,09 pro VNZ; 1,92 pro TEZ a 1,74 pro D-IVA. Klíčové farmakokinetické parametry D-IVA/TEZ/VNZ v ustáleném stavu u osob s CF ve věku 12 let a starších jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Průměrné (SD) farmakokinetické parametry VNZ, TEZ a D-IVA v ustáleném stavu u osob s CF ve věku 12 let a starších			
Dávka	Léčivá látka	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: směrodatná odchylka; C _{max} : maximální pozorovaná koncentrace; AUC ₀₋₂₄ : plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase v ustáleném stavu (<i>area under the curve at steady state</i>).			

Absorpce

VNZ, TEZ a D-IVA se vstřebávají s mediánem (rozmezí) doby do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) přibližně 7,80 hodin (3,70 až 11,9 hodin), 1,60 hodin (1,40 až 1,70 hodin), a 3,7 hodin (2,7 až 11,4 hodin) v uvedeném pořadí.

Expozice VNZ (AUC) se zvyšuje přibližně 4násobně až 6násobně při podávání s jídlem obsahujícím tuk oproti stavu nalačno. Expozice D-IVA se zvyšuje přibližně 3násobně až 4násobně při podání s jídlem obsahujícím tuk oproti stavu nalačno, zatímco jídlo nemá klinicky významný vliv na expozici TEZ (viz bod 4.2).

Distribuce

VNZ a D-IVA jsou z > 99 % vázány na plazmatické bílkoviny, především na albumin a alfa-1-kyselé glykoprotein. TEZ je z přibližně 99 % vázán na plazmatické bílkoviny, především na albumin.

Po perorálním podání D-IVA/TEZ/VNZ byl průměrný (SD) zdánlivý distribuční objem 90,4 l (31,3) pro VNZ, 123 l (43,2) pro TEZ a 157 l (47,3) pro D-IVA. VNZ, TEZ a D-IVA nevstupují přednostně do lidských erytrocytů.

Biotransformace

VNZ je u člověka výrazně metabolizován, převážně prostřednictvím CYP3A4/5. VNZ nemá žádné významné cirkulující metabolity.

TEZ je u člověka výrazně metabolizován, převážně prostřednictvím CYP3A4/5. Po perorálním podání jedné dávky 100 mg ¹⁴C-TEZ zdravým mužům byly třemi hlavními cirkulujícími metabolity TEZ u člověka M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ. Metabolit M1-TEZ má podobnou účinnost jako TEZ a považuje se za farmakologicky aktivní. Metabolit M2-TEZ vykazuje o mnoho méně farmakologické aktivity než TEZ nebo M1-TEZ a metabolit M5-TEZ se nepovažuje za farmakologicky aktivní. Další minoritní cirkulující metabolit, M3-TEZ, se tvoří přímou glukuronidací TEZ.

D-IVA je primárně metabolizován CYP3A4/5 za vzniku dvou hlavních cirkulujících metabolitů, M1-D-IVA a M6-D-IVA. M1-D-IVA má přibližně pětinou účinnost oproti D-IVA a je považován za farmakologicky aktivní. Metabolit M6-D-IVA není považován za farmakologicky aktivní.

Eliminace

Po perorálním podání D-IVA/TEZ/VNZ byly průměrné (SD) zdánlivé hodnoty clearance 1,18 (0,455) l/hod pro VNZ, 0,937 (0,338) l/hod pro TEZ a 6,52 (2,77) l/hod pro D-IVA. Průměrné (SD) terminální poločasy VNZ, TEZ a D-IVA po podání tablet s fixní kombinací D-IVA/TEZ/VNZ jsou přibližně 54,0 (10,1) hodiny; 92,4 (23,1) hodiny a 17,3 (2,67) hodiny v uvedeném pořadí. Na základě populační farmakokinetické analýzy jsou průměrné (SD) terminální poločasy VNZ, TEZ a D-IVA po podání tablet s fixní kombinací D-IVA/TEZ/VNZ u osob s CF přibližně 92,8 (30,2) hodiny; 22,5 (5,85) hodiny a 19,2 (8,71) hodiny v uvedeném pořadí.

Vylučování

Po perorálním podání samotného ¹⁴C-VNZ byla většina radioaktivity (91,6 %) vyloučena stolicí, především ve formě metabolitů.

Po perorálním podání samotného ¹⁴C-TEZ se většina dávky (72 %) vyloučila ve stolicí (v nezměněné formě nebo jako M2-TEZ) a přibližně 14 % bylo zjištěno v moči (převážně jako M2-TEZ), což má za následek průměrné celkové vyloučení 86 % do 26 dnů po podání dávky.

Předklinické údaje ukazují, že většina ¹⁴C-D-IVA se vylučuje stolicí. Hlavními vylučovanými metabolity D-IVA byly M1-D-IVA a M6-D-IVA. Na základě podobné struktury (deuterovaný izotopolog) a neklinických údajů se očekává, že vylučování D-IVA u člověka bude podobné jako u IVA.

Po perorálním podání samotného ¹⁴C-IVA se většina IVA (87,8 %) po metabolické přeměně vylučovala ve stolicí. Eliminace IVA a jeho metabolitů močí byla minimální (v moči bylo nalezeno pouze 6,6 % IVA).

Porucha funkce jater

D-IVA/TEZ/VNZ nebyl zkoumán u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh). Po podání jedné dávky D-IVA/TEZ/VNZ měly subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater přibližně o 30 % nižší celkovou expozici VNZ, srovnatelnou celkovou expozici TEZ a o 20 % nižší celkovou expozici D-IVA ve srovnání se zdravými subjekty srovnatelnými podle demografických údajů.

Porucha funkce ledvin

Vylučování VNZ, TEZ a D-IVA močí je zanedbatelné (viz Eliminace).

VNZ samotný nebo v kombinaci s TEZ a D-IVA nebyl zkoumán u osob s CF s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 30 ml/min) nebo u osob s CF s konečným stadiem onemocnění ledvin. Na základě populační farmakokinetické analýzy se zdá, že expozice VNZ je podobná u pacientů s mírnou ($n = 126$; eGFR 60 až méně než 90 ml/min/1,73 m²) a středně těžkou poruchou funkce ledvin ($n = 2$; eGFR 30 až méně než 60 ml/min/1,73 m²) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ($n = 580$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² nebo vyšší).

Na základě populační farmakokinetické analýzy se zdá, že expozice TEZ byla podobná u pacientů s mírnou ($n = 172$; eGFR 60 až méně než 90 ml/min/1,73 m²) a středně těžkou poruchou funkce ledvin ($n = 8$; eGFR 30 až méně než 60 ml/min/1,73 m²) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ($n = 637$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² nebo vyšší).

Na základě populační farmakokinetické analýzy se zdá, že expozice D-IVA byla podobná u pacientů s mírnou ($n = 132$; eGFR 60 až méně než 90 ml/min/1,73 m²) a středně těžkou poruchou funkce ledvin ($n = 2$; eGFR 30 až méně než 60 ml/min/1,73 m²) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ($n = 577$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² nebo vyšší) (viz bod 4.2).

Rasa

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy příslušníků europoidní rasy ($n = 664$) a jiné než europoidní rasy ($n = 44$) neměla rasa žádný klinicky významný účinek na expozici VNZ. Jiné než europoidní rasy zahrnovaly 9 černochů nebo Afroameričanů, 7 Asijců, 7 osob s kombinovaným rasovým původem, 2 americké indiány nebo aljašské domorodce, 2 osoby s jiným etnickým původem a 17 osob, jejichž údaje nebyly shromážděny.

Velmi omezené populační farmakokinetické údaje naznačují, že u pacientů europoidní rasy ($n = 652$) a jiné než europoidní rasy ($n = 8$) jsou expozice TEZ srovnatelné. V jiných než europoidních rasách bylo zastoupeno 5 pacientů černošské populace nebo Afroameričanů a 3 původní obyvatelé Havaje nebo jiných tichomořských ostrovů.

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy příslušníků europoidní rasy ($n = 670$) a jiné než europoidní rasy ($n = 41$) neměla rasa žádný klinicky významný účinek na expozici D-IVA. Jiné než europoidní rasy zahrnovaly 18 černochů nebo Afroameričanů, 2 Asijce, 3 osoby s kombinovaným rasovým původem, 1 osobu s jiným etnickým původem a 17 osob, jejichž údaje nebyly shromážděny.

Pohlaví

Na základě populační farmakokinetické analýzy neexistují žádné klinicky relevantní rozdíly v expozici VNZ (433 mužů oproti 275 ženám), TEZ a D-IVA mezi muži a ženami.

Starší pacienti

Klinické studie s D-IVA/TEZ/VNZ zahrnovaly 2 osoby s CF ve věku 65 let a starších. Tento počet nebyl dostatečný na to, aby bylo možné určit, zda je odpověď u těchto pacientů odlišná od odpovědi u mladších osob s CF (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace s CF ve věku od 6 let do méně než 18 let

Expozice VNZ, TEZ a D-IVA zjištěné za pomoci populační farmakokinetické analýzy, které byly pozorovány ve studiích fáze 3, jsou uvedeny podle věkových skupin v tabulce 8. Expozice VNZ, TEZ a D-IVA ve věkové skupině od 6 let do méně než 18 let jsou v rozmezí pozorovaném u dospělých s CF.

Tabulka 8: Průměrné (SD) expozice vanzakaftoru, tezakaftoru a deutivakaftoru podle věkových skupin						
Věková skupina	Tělesná hmotnost	Dávka	VNZ AUC_{0-24h} (µg h/ml)	TEZ AUC_{0-24h} (µg h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h, ss} (µg h/ml)	D-IVA AUC_{0-24h} (µg h/ml)
6 let až < 12 let	< 40 kg (n = 70)	VNZ 12 mg jednou denně/ TEZ 60 mg jednou denně/ D-IVA 150 mg jednou denně	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (n = 8)	VNZ 20 mg jednou denně/ TEZ 100 mg jednou denně/ D-IVA 250 mg jednou denně	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 let až < 18 let	- (n = 66)	VNZ 20 mg jednou denně/ TEZ 100 mg jednou denně/ D-IVA 250 mg jednou denně	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 let	- (n = 414)	VNZ 20 mg jednou denně/ TEZ 100 mg jednou denně/ D-IVA 250 mg jednou denně	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: Směrodatná odchylka; AUC _{0-24h} : Plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase v ustáleném stavu						

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vanzakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Fertilita a těhotenství

VNZ nebyl teratogenní u potkanů v dávce 10 mg/kg/den a u králíků v dávce 40 mg/kg/den (přibližně 30násobek a 22násobek MRHD na základě AUC VNZ).

VNZ neměl žádné účinky na fertilitu a raný embryonální vývoj u potkanů při perorálních dávkách až do 12,5 mg/kg/den u samců a 10 mg/kg/den u samic (přibližně 19násobek MRHD u samců a 30násobek MRHD u samic na základě AUC vanzakaftoru). U březích potkanů byl pozorován přestup VNZ přes placentu.

Tezakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U březích potkanů byl pozorován přestup TEZ přes placentu.

Studie juvenilní toxicity na potkanech exponovaných v období od 7. do 35. postnatálního dne (PND 7-35) prokázaly mortalitu a moribunditu i při nízkých dávkách. Zjištění souvisela s dávkou a obecně byla závažnější, pokud bylo podávání tezakaftoru zahájeno časněji v postnatálním období. Expozice u potkanů v období PND 21-49 nevykazovala toxicitu ani při nejvyšší dávce, která byla přibližně dvojnásobkem zamýšlené expozice u člověka. Tezakaftor a jeho metabolit, M1-TEZ, jsou substráty P-glykoproteinu. Nižší hladiny aktivity P-glykoproteinu v mozku u mladších potkanů měly za následek vyšší hladiny tezakaftoru a M1-TEZ v mozku. Tato zjištění pravděpodobně nejsou relevantní

pro indikovanou pediatrickou populaci ve věku od 6 let, u níž jsou hladiny exprese P-glykoproteinu ekvivalentní hladinám pozorovaným u dospělých

Fertilita a těhotenství

TEZ neměl žádné účinky na fertilitu a raný embryonální vývoj u potkanů při perorálních dávkách až do 200 mg/kg/den u samců a 100 mg/kg/den u samic (přibližně 3násobek MRHD u samců a 3násobek MRHD u samic na základě AUC tezakaftoru).

Deutivakaftor

D-IVA je deuterovaný izotopolog IVA, jejichž spojovacím článkem jsou jejich profily toxicity stanovené na základě 13týdenní studie toxicity na potkanech. Pro D-IVA nebyly provedeny žádné další studie toxicity, protože údaje o toxicitě ze studií IVA jsou považovány za dostatečné k prokázání profilu toxicity D-IVA.

V případě IVA neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Fertilita a těhotenství (IVA)

Hodnota fertility NOAEL byla 100 mg/kg/den (8násobek maximální MRHD na základě součtu AUC IVA a jeho metabolitů) u samců potkanů a 100 mg/kg/den (5násobek MRHD na základě součtu AUC IVA a jeho metabolitů) u samic potkanů.

V prenatální a postnatální studii došlo působením IVA ke snížení indexů přežití a laktace a ke snížení tělesné hmotnosti mláďat. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků je na úrovni hladiny expozice odpovídající přibližně 5násobku systémové expozice IVA a jeho metabolitů u dospělých osob při MRHD. U březích potkanů a králíků byl pozorován přestup IVA přes placentu.

Mláďata

Nálezy katarakty byly pozorovány u mláďat potkanů, kterým byl od 7. dne do 35. dne po porodu podáván IVA v dávkách 10 mg/kg/den a vyšších (0,3násobek MRHD vycházející ze systémové expozice IVA a jeho metabolitů). Tento nálezný nebyl pozorován u plodů samic potkanů, kterým byl podáván IVA od 7. dne do 17. dne březosti, u mláďat potkanů, která byla do určité míry exponovaná IVA příjmem mléka do 20. dne po porodu, u potkanů ve věku 7 týdnů ani u psů ve věku 3,5 až 5 měsíců léčených IVA. Potenciální význam těchto zjištění pro člověka není znám (viz bod 4.4).

Deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor

Kombinované studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů, jejichž součástí bylo souběžné podávání VNZ, TEZ a D-IVA za účelem posouzení potenciálu aditivní a/nebo synergické toxicity, neodhalily žádné neočekávané toxicity ani interakce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Hypromelóza (E 464)
Acetát-sukcinát hypromelózy
Magnesium-stearát (E 470b)

Mikrokrystalická celulóza (E 460(i))
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

Potahová vrstva tablety

Karmín (E 120)
Hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133)
Hyprolóza (E 463)
Hypromelóza (E 464)
Červený oxid železitý (E 172)
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tepelně tvarovaný blistr tvořený vrstvou PCTFE (polychlortrifluorethylenu) laminovanou k vrstvě PVC (polyvinylchloridu), uzavřený krycí hliníkovou fólií blistru.

Velikosti balení

Potahované tablety s obsahem 125 mg deutivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 10 mg vanzakaftoru

Velikost balení přípravku Alyftrek: 56 tablet (4 blistry, každý se 14 tabletami)

Potahované tablety s obsahem 50 mg deutivakaftoru / 20 mg tezakaftoru / 4 mg vanzakaftoru

Velikost balení přípravku Alyftrek: 84 tablet (4 blistry, každý s 21 tabletami)

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1943/001

EU/1/25/1943/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/en>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Severní Irsko
BT63 5UA
Velká Británie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES) (VX24-121-107):	
S cílem dále charakterizovat účinnost a bezpečnost kombinace deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor při léčbě cystické fibrózy u osob ve věku 6 let a starších, které mají alespoň jednu mutaci jiné třídy než I v genu pro transmembránový regulátor vodivosti cystické fibrózy (CFTR), včetně osob, které mají dvě mutace jiné než <i>F508del</i> (např. <i>N1303K</i> , nekanonický sestřih a mutace podpořené údaji na FRT buňkách), má MAH provést a předložit výsledky neintervenci studie založené na údajích z registru pacientů podle dohodnutého protokolu.	Závěrečná CSR Prosinec 2030

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (VÍCEJAZYČNÉ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg potahované tablety
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 125 mg deutivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a dihydrát vápenaté soli vanzakaftoru odpovídající 10 mg vanzakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Tablety spolkněte vcelku.

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

Užívejte dvě tablety jednou denně

Otevřete

Zavřete zasunutím této části

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1943/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTROVÁ FÓLIE (VÍCEJAZYČNÉ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (VÍCEJAZYČNÉ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg potahované tablety
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg deutivakaftoru, 20 mg tezakaftoru a dihydrát vápenaté soli vanzakaftoru odpovídající 4 mg vanzakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

84 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Tablety spolkněte vcelku.

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

Užívejte tři tablety jednou denně

Otevřete

Zavřete zasunutím této části

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1943/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTROVÁ FÓLIE (VÍCEJAZYČNÉ BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg potahované tablety
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg potahované tablety
deutivakaftor (*deutivacaftor*)/tezakaftor (*tezacaftor*)/vanzakaftor (*vanzacaftor*)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Alyftrek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Alyftrek užívat
3. Jak se přípravek Alyftrek užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Alyftrek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Alyftrek a k čemu se používá

Alyftrek je tableta, která obsahuje tři léčivé látky: deutivakaftor, tezakaftor a vanzakaftor.

Přípravek Alyftrek je určen pro osoby ve věku 6 let a starší, kteří mají CF s alespoň jednou mutací v genu *CFTR* (gen pro transmembránový regulátor vodivosti cystické fibrózy) citlivou na léčbu přípravkem Alyftrek. Cystická fibróza (CF) je dědičné onemocnění, při kterém se mohou plíce a trávicí systém ucpávat hustým lepkavým hlenem. Přípravek Alyftrek je určen k dlouhodobé léčbě.

Přípravek Alyftrek působí na bílkovinu zvanou CFTR. Tato bílkovina je u některých osob s CF, kteří mají mutaci v genu *CFTR*, poškozená. Vanzakaftor a tezakaftor zvyšují množství bílkoviny CFTR na povrchu buněk, zatímco deutivakaftor zlepšuje funkci této bílkoviny.

Přípravek Alyftrek napomáhá dýchání tím, že zlepšuje funkci plic. Můžete také zaznamenat, že nejste tak často nemocný(á) nebo že je pro Vás jednodušší přibrat na váze.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Alyftrek užívat

Neužívejte přípravek Alyftrek

- **jestliže jste alergický(á)** na deutivakaftor, tezakaftor, vanzakaftor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se tato informace na Vás vztahuje, **porad'te se se svým lékařem** a tablety neužívejte.

Upozornění a opatření

- U některých pacientů užívajících ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, což je léčivý přípravek, který má stejné nebo podobné složky jako Alyftrek, bylo pozorováno **poškození jater a zhoršení funkce jater u osob s onemocněním jater i bez něj**. Zhoršení funkce jater může být závažné a může vyžadovat transplantaci.
- **Porad'te se se svým lékařem, pokud máte poruchu funkce jater** nebo jste ji měl(a) v minulosti.

Před zahájením léčby přípravkem Alyftrek a v jejím průběhu bude Váš lékař provádět **krevní testy ke kontrole funkce jater**, obzvlášť pokud jste v minulosti při krevním vyšetření měl(a) zvýšené hladiny jaterních enzymů. Zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi jsou u pacientů s CF a u pacientů užívajících přípravek Alyftrek časté.

Pokud máte jakékoli známky poruchy funkce jater, **informujte ihned svého lékaře**. Tyto známky jsou uvedeny v bodě 4.

- Během užívání přípravku Alyftrek byly u pacientů hlášeny deprese a úzkost. U některých pacientů užívajících kombinaci ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, přípravek, který má stejné nebo podobné složky jako přípravek Alyftrek, byly hlášeny změny chování a poruchy spánku. **Ihned se porad'te se svým lékařem, pokud se u Vás (nebo u někoho, kdo tento přípravek užívá) objeví jakýkoli z následujících příznaků, který může být známkou deprese nebo jiných psychiatrických poruch:** posmutnělá nebo změněná nálada, úzkost, pocity emoční nepohody nebo myšlenky na sebepoškození nebo na sebevraždu, potíže se spánkem a/nebo neobvyklé chování (viz bod 4).
- **Pokud máte poruchu funkce ledvin** nebo jste ji měl(a) v minulosti, **porad'te se se svým lékařem**.
- **Pokud se u Vás vyskytnou dvě mutace třídy I** (mutace, o nichž je známo, že nevytvářejí protein CFTR), nemáte přípravek Alyftrek užívat, protože se neočekává, že Vaše onemocnění bude na tuto léčbu reagovat.
- Před zahájením léčby přípravkem Alyftrek **se porad'te se svým lékařem**, pokud jste podstoupil(a) **transplantaci orgánů**.
- **Pokud jste dříve užíval(a) jiný přípravek s tezakaftorem nebo ivakaftorem a dočasně nebo trvale jste jej přestal(a) užívat kvůli nežádoucím účinkům, porad'te se se svým lékařem**. Je možné, že Váš lékař bude kontrolovat častěji.
- **Porad'te se se svým lékařem, pokud používáte hormonální antikoncepci** (prostředek pro kontrolu početí) – například ženy užívající antikoncepční pilulky. Může to znamenat, že se u Vás s vyšší pravděpodobností vyskytne při užívání přípravku Alyftrek vyrážka. Pokud se u Vás během užívání přípravku Alyftrek vyskytne vyrážka, informujte svého lékaře.
- **Je možné, že před zahájením léčby přípravkem Alyftrek a v jejím průběhu u Vás lékař provede vyšetření očí**. U některých dětí a dospívajících léčených ivakaftorem, což je podobná látka jako deutivakaftor (jedna z léčivých látek přípravku Alyftrek) se objevilo zakalení oční čočky (šedý zákal, katarakta) bez jakéhokoli vlivu na zrak.

Děti mladší 6 let

Přípravek Alyftrek nepodávejte dětem mladším 6 let, jelikož není známo, zda je tento léčivý přípravek v této věkové skupině bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Alyftrek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léky mohou ovlivnit působení přípravku Alyftrek nebo způsobit vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte níže uvedené léčivé přípravky. Pokud kterýkoli z těchto léků užíváte, může lékař změnit dávku některého z nich.

- **Antimykotika** (používaná k léčbě plísňových infekcí). Mezi ně patří flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotika** (používaná k léčbě bakteriálních infekcí). Mezi ně patří klarithromycin, erythromycin, rifampicin, rifabutin a telithromycin.
- **Antiepileptika** (používaná k léčbě epileptických záchvatů nebo záchvatů křečí). Mezi ně patří karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.
- **Rostlinné přípravky**. Mezi ně patří třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresiva** (používaná po transplantaci orgánů). Mezi ně patří cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus.
- **Srdeční glykosidy** (používané k léčbě některých onemocnění srdce). Mezi ně patří digoxin.
- **Antikoagulancia** (používaná k prevenci tvorby krevních sraženin). Mezi ně patří warfarin.
- **Léčivé přípravky k léčbě cukrovky**. Mezi ně patří glimepirid a glipizid.
- **Léčivé přípravky ke snížení krevního tlaku**. Mezi ně patří verapamil.

Přípravek Alyftrek s jídlem a pitím

V průběhu léčby nejezte jídla ani nepijte nápoje s obsahem grapefruitu, protože taková jídla a takové nápoje mohou zesílit nežádoucí účinky přípravku Alyftrek tím, že se zvýší množství přípravku Alyftrek v těle.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **poradte se se svým lékařem** dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Těhotenství:** Lékař Vám pomůže se rozhodnout, co je pro Vás a Vaše dítě nejlepší.
- **Kojení:** Tezakaftor byl detekován u kojených dětí. Není dostatek informací, aby bylo možné určit, zda vanzakaftor nebo deutivakaftor přechází do mateřského mléka; ivakaftor však byl detekován u kojených dětí. Lékař zváží přínos kojení pro Vaše dítě a výhody léčby pro Vás a pomůže Vám s rozhodnutím, zda ukončit kojení nebo léčbu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Alyftrek může způsobit závratě. Pokud máte závrať, neřidte dopravní prostředky, nejezděte na kole ani neobsluhujte stroje až do odeznění příznaků.

Alyftrek obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Alyftrek užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety Alyftrek se dodávají ve dvou různých silách. Váš lékař určí, jaká dávka je pro Vás vhodná.

Doporučená dávka pro osoby ve věku 6 let a starší:

Tělesná hmotnost	Denní dávka	Síla tablety
Méně než 40 kg	Tři kulaté tablety jednou denně	deutivakaftor 50 mg / tezakaftor 20 mg / vanzakaftor 4 mg

Tělesná hmotnost	Denní dávka	Síla tablety
40 kg a více	Dvě tablety ve tvaru tobolky, jednou denně	deutivakaftor 125 mg / tezakaftor 50 mg / vanzakaftor 10 mg

Tablety Alyftrek užívejte s jídlem s obsahem tuku. Jídla nebo svačiny s obsahem tuku zahrnují pokrmy připravené na másle nebo oleji nebo pokrmy obsahující vejce. Další jídla s obsahem tuku jsou:

- Sýr, plnotučné mléko, výrobky z plnotučného mléka, jogurt, čokoláda
- Maso, tučné ryby
- Avokádo, hummus, výrobky na bázi sóji (tofu)
- Ořechy, výživové tyčinky nebo nápoje s obsahem tuku

V průběhu léčby přípravkem Alyftrek nejezte jídla ani nepijte nápoje s obsahem grapefruitu, Více informací naleznete v části Přípravek Alyftrek s jídlem a pitím v bodě 2.

Tablety spolkněte vcelku. Tablety před spolknutím nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte.

Tablety užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se užívají perorálně (ústý).

Nepřestávejte užívat žádný z léků, které užíváte, pokud Vám k tomu Váš lékař nedá pokyn.

Pokud máte středně závažné problémy s játry, užívání tohoto přípravku se nedoporučuje, ale Váš lékař rozhodne, zda je pro Vás vhodné tento přípravek užívat.

Pokud máte závažné problémy s játry, nemáte tento přípravek užívat. Viz také *Upozornění a opatření* v bodě 2.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Alyftrek, než jste měl(a)

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud je to možné, přineste s sebou svůj lék a tuto příbalovou informaci. Mohou se objevit nežádoucí účinky včetně těch, které jsou uvedeny níže v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Alyftrek

Jestliže zapomenete užít dávku, uvědomte si, jak je to dlouho od doby, kdy jste dávku vynechal(a).

- **Pokud** od vynechané dávky uběhlo **méně než 6 hodin**, užíjte zapomenuté tablety co nejdříve. Poté se vraťte k původnímu rozpisu dávek.
- **Pokud** od vynechané dávky uplynulo **více než 6 hodin**, vynechanou dávku přeskočte a následující den pokračujte podle původního schématu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechané tablety.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Alyftrek

Lékař Vám sdělí, jak dlouho budete muset přípravek Alyftrek užívat. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) pravidelně. Nic neměňte, pokud Vám k tomu lékař nedá pokyn.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Možné známky poruchy funkce jater

Zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi jsou u pacientů s CF a u pacientů užívajících přípravek Alyftrek, časté. Toto mohou být známky poruchy funkce jater:

- Bolest nebo nepříjemný pocit v pravé horní části břicha
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma
- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Tmavě zbarvená moč

Deprese. Znamky zahrnují posmutnělou nebo změněnou náladu, úzkost, pocit emoční nepohody.

Pokud máte kterýkoli z těchto příznaků, **informujte ihned svého lékaře.**

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Zvýšené hladiny jaterních enzymů (známka zatížení jater)
- Bolest hlavy
- Průjem
- Bolest břicha
- Ucpaný nos (zduření nosní sliznice)
- Infekce horních cest dýchacích (nos a krk)
- Chřipka (influenza)
- Zarudnutí nebo bolest v krku (orofaryngeální bolest)
- Závrať
- Bakterie v hlenu

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Deprese
- Vyrážka
- Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy (známka rozpadu svalů) pozorovaná v krevních testech
- Úzkost
- Rýma (rinitida)
- Bolest ucha
- Nepříjemný pocit v uchu
- Zarudnutí v krku (faryngeální erytém)
- Zvonění nebo bzučení v uších (tinnitus)
- Zvýšené prokrvení ušního bubínku, které může způsobit zarudnutí a zánět (hyperemie bubínku)
- Problémy s nervy ve vnitřním uchu, které mohou ovlivnit sluch a rovnováhu (vestibulární porucha)
- Problémy s vedlejšími nosními dutinami (překrvení vedlejší nosní dutiny)
- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Bulky v prsu (útvary v prsu)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zánět prsu
- Zalehlé ucho (ucpané ucho)
- Zvětšení prsů u mužů (gynekomastie)
- Problémy s bradavkami
- Bolest bradavek

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Alyftrek uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Alyftrek obsahuje

- Léčivými látkami jsou deutivakaftor (*deutivacaftor*), tezakaftor (*tezacaftor*) a vanzakaftor (*vanzacaftor*).

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg deutivakaftoru, 20 mg tezakaftoru a dihydrát vápenaté soli vanzakaftoru odpovídající 4 mg vanzakaftoru.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 125 mg deutivakaftoru, 50 mg tezakaftoru a dihydrát vápenaté soli vanzakaftoru odpovídající 10 mg vanzakaftoru.

Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: sodná sůl kroskarmelózy (E 468), hypromelóza (E 464), acetát-sukcinát hypromelózy, magnesium-stearát (E 470b), mikrokrystalická celulóza (E 460(i)), natrium-lauryl-sulfát (E 487).
- Potahová vrstva tablety: Karmín (E 120), hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133), hyprolóza (E 463), hypromelóza (E 464), červený oxid železitý (E 172), mastek (E 553b) a oxid titaničitý (E 171).

Důležité informace o tom, co obsahuje přípravek Alyftrek, jsou uvedeny v závěru bodu 2.

Jak přípravek Alyftrek vypadá a co obsahuje toto balení

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg potahované tablety jsou purpurové kulaté tablety s vyraženým označením „V4“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg potahované tablety jsou purpurové tablety ve tvaru tobolky s vyraženým označením „V10“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Severní Irsko
BT63 5UA
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/en>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.