

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg δευτιβακαφτόρης, 20 mg τεζακαφτόρης και διυδρικό ασβέστιο της βανζακαφτόρης ισοδύναμο με 4 mg βανζακαφτόρης.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg δευτιβακαφτόρης, 50 mg τεζακαφτόρης και διυδρικό ασβέστιο της βανζακαφτόρης ισοδύναμο με 10 mg βανζακαφτόρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μωβ, στρογγυλό δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη «V4» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη (διάμετρος 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μωβ δισκίο σχήματος καψακίου, με χαραγμένη την ένδειξη «V10» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη (15 mm × 7 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα δισκία Alyftrek ενδείκνυνται για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης (ΚΙ) σε άτομα ηλικίας 6 ετών και άνω τα οποία έχουν τουλάχιστον μία μετάλλαξη μη κατηγορίας I του γονιδίου-ρυθμιστή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Alyftrek θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη θεραπεία της ΚΙ. Εάν το άτομο με ΚΙ έχει άγνωστο γονότυπο, θα πρέπει να εφαρμόζεται μια ακριβής και επικυρωμένη μέθοδος γονοτυπικής ανάλυσης για την επιβεβαίωση της παρουσίας τουλάχιστον μίας μετάλλαξης του CFTR η οποία ανταποκρίνεται στη θεραπεία με βάση κλινικά ή/και *in vitro* δεδομένα (με χρήση δοκιμασίας προσδιορισμού γονότυπου) (βλ. παράγραφο 5.1). Το Alyftrek θα πρέπει να

χρησιμοποιείται μόνο σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με ΚΙ. Η διάγνωση της ΚΙ θα πρέπει να γίνεται με βάση τις διαγνωστικές κατευθυντήριες οδηγίες και την κλινική κρίση.

Υπάρχει ένας περιορισμένος αριθμός ατόμων με ΚΙ τα οποία φέρουν μεταλλάξεις που δεν αναφέρονται στον Πίνακα 4 και που μπορεί να ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το ενδεχόμενο χρήσης της θεραπείας μπορεί να εξεταστεί όταν ο ιατρός κρίνει ότι τα δυνητικά οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση. Από αυτό αποκλείονται τα άτομα με ΚΙ με δύο μεταλλάξεις κατηγορίας Ι (μηδενικές) (μεταλλάξεις οι οποίες είναι γνωστό ότι δεν παράγουν πρωτεΐνη CFTR), καθώς αυτές δεν αναμένεται να ανταποκριθούν στη θεραπεία με τροποποιητές (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 5.1).

Δοσολογία

Για όλους τους ασθενείς συνιστάται η παρακολούθηση των τρανσαμινασών (ALT και AST) και της ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και ετησίως από εκεί κι έπειτα. Για ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου ή αυξήσεων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ενήλικες και οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω θα πρέπει να λαμβάνουν δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Σύσταση δοσολογίας για άτομα με ΚΙ ηλικίας 6 ετών και άνω		
Ηλικία	Βάρος	Ημερήσια δόση (μία φορά την ημέρα)
≥ 6 ετών	< 40 kg	Τρία δισκία δευτιβακαφτόρης 50 mg/τεζακαφτόρης 20 mg/βανζακαφτόρης 4 mg
	≥ 40 kg	Δύο δισκία δευτιβακαφτόρης 125 mg/τεζακαφτόρης 50 mg/βανζακαφτόρης 10 mg

Κάθε δόση θα πρέπει να λαμβάνεται ολόκληρη μαζί με τροφή που περιέχει λίπος, μία φορά την ημέρα, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα (βλ. «Τρόπος χορήγησης»).

Παράλειψη δόσης

Εάν έχουν περάσει έως και 6 ώρες από τη στιγμή που θα λαμβανόταν η δόση που παραλείφθηκε, η δόση που παραλείφθηκε θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν, και το αρχικό πρόγραμμα δοσολογίας θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη ημέρα.

Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που θα λαμβανόταν η δόση που παραλείφθηκε, η δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί, και το αρχικό πρόγραμμα δοσολογίας θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη ημέρα.

Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του CYP3A

Όταν συγχωρηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A (π.χ. φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, βεραπαμίλη) ή με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, τελιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη), η δόση πρέπει να μειώνεται όπως συνιστάται στον Πίνακα 2 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πίνακας 2: Πρόγραμμα δοσολογίας για ταυτόχρονη χρήση με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A			
Ηλικία	Βάρος	Μέτριοι αναστολείς του CYP3A	Ισχυροί αναστολείς του CYP3A
≥ 6 ετών	< 40 kg	Δύο δισκία δευτιβακαφτόρης 50 mg/τεζακαφτόρης 20 mg/βανζακαφτόρης 4 mg κάθε δεύτερη ημέρα	Δύο δισκία δευτιβακαφτόρης 50 mg/τεζακαφτόρης 20 mg/βανζακαφτόρης 4 mg μία φορά την εβδομάδα
	≥ 40 kg	Ένα δισκίο δευτιβακαφτόρης 125 mg/τεζακαφτόρης 50 mg/βανζακαφτόρης 10 mg κάθε δεύτερη ημέρα	Ένα δισκίο δευτιβακαφτόρης 125 mg/τεζακαφτόρης 50 mg/βανζακαφτόρης 10 mg μία φορά την εβδομάδα

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τον πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (τάξη A κατά Child-Pugh)

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (τάξη B κατά Child-Pugh)

Η χρήση δεν συνιστάται. Το ενδεχόμενο χρήσης του D-IVA/TEZ/VNZ θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν υπάρχει σαφής ιατρική ανάγκη και το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Εάν χρησιμοποιηθεί, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (τάξη C κατά Child-Pugh)

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για άτομα με ΚΙ που έχουν ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του D-IVA/TEZ/VNZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών. Το D-IVA/TEZ/VNZ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους λόγω ευρημάτων σχετικών με την ασφάλεια σε μελέτες με την τεζακαφτόρη σε νεαρούς επίμυες (βλ. παράγραφο 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση. Στα άτομα με ΚΙ θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα. Τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να σπάζονται πριν την

κατάποση, επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν άλλους τρόπους χορήγησης.

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή που περιέχει λίπος. Παραδείγματα γευμάτων ή σνακ που περιέχουν λίπος είναι εκείνα που παρασκευάζονται με βούτυρο ή έλαια ή εκείνα που περιέχουν αυγά, τυριά, ξηρούς καρπούς, πλήρες γάλα ή κρέατα (βλ. παράγραφο 5.2).

Τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυξημένες τρανσαμινάσες και ηπατική κάκωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που οδήγησαν σε μεταμόσχευση εντός των πρώτων 6 μηνών θεραπείας σε ασθενείς με και χωρίς προϋπάρχουσα προχωρημένη ηπατική νόσο που λάμβαναν ένα φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ελεξακαφτόρη, τεζακαφτόρη, και ιβακαφτόρη, το οποίο περιέχει ένα ίδιο (τεζακαφτόρη) και ένα παρόμοιο (ιβακαφτόρη) δραστικό συστατικό με το Alyftrek. Οι αυξημένες τρανσαμινάσες είναι συχνές στα άτομα με ΚΙ και έχουν παρατηρηθεί σε κάποια άτομα με ΚΙ που έλαβαν θεραπεία με D-IVA/TEZ/VNZ (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που λαμβάνουν IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA, οι αυξήσεις των τρανσαμινάσων έχουν μερικές φορές συσχετιστεί με ταυτόχρονες αυξήσεις στην ολική χολερυθρίνη. Για όλα τα άτομα με ΚΙ συνιστάται η αξιολόγηση των τρανσαμινάσων (ALT και AST) και της ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και ετησίως μετέπειτα. Για τα άτομα με ΚΙ που έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου ή αυξήσεων των τρανσαμινάσων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να μετριοούνται αμέσως οι τρανσαμινάσες ορού και η ολική χολερυθρίνη, εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει κλινικά σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική κάκωση (π.χ. ίκτερο ή/και σκούρα ούρα, ανεξήγητη ναυτία ή έμετο, άλγος στο δεξί άνω τεταρτημόριο ή ανορεξία). Η χορήγηση θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά στην περίπτωση όπου ALT ή $AST > 5 \times$ το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ALT ή $AST > 3 \times ULN$ με χολερυθρίνη $> 2 \times ULN$. Οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου αποκατασταθούν οι μη φυσιολογικές τιμές. Μετά την αποκατάσταση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τη συνέχιση της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2). Οι ασθενείς που συνεχίζουν τη θεραπεία μετά από προσωρινή διακοπή θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Σε άτομα με ΚΙ και προϋπάρχουσα προχωρημένη ηπατική νόσο (π.χ. κίρρωση, πυλαία υπέρταση), το D-IVA/TEZ/VNZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και μόνο εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς, αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Ασθενείς που διέκοψαν οριστικά ή προσωρινά ένα φαρμακευτικό προϊόν που περιείχε τεζακαφτόρη ή ιβακαφτόρη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια όσον αφορά το D-IVA/TEZ/VNZ σε ασθενείς που στο παρελθόν διέκοψαν οριστικά ή προσωρινά τη θεραπεία με ένα φαρμακευτικό προϊόν που περιείχε τεζακαφτόρη ή ιβακαφτόρη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν τη χρήση του D-IVA/TEZ/VNZ σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν το D-IVA/TEZ/VNZ χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς, αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, όπως κρίνεται κατάλληλο κλινικά.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η θεραπεία σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν συνιστάται. Για άτομα με ΚΙ και μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, το ενδεχόμενο χρήσης του D-IVA/TEZ/VNZ θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν υπάρχει σαφής ιατρική ανάγκη και τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν χρησιμοποιηθεί, δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Οι ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν πρέπει να λαμβάνουν D-IVA/TEZ/VNZ (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Κατάθλιψη και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί κατάθλιψη και άγχος σε ασθενείς που λάμβαναν D-IVA/TEZ/VNZ.

Σε μερικές περιπτώσεις, αναφέρθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων μετά την οριστική διακοπή της θεραπείας. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές) θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την ανάγκη να παρακολουθούν για τυχόν εμφάνιση καταθλιπτικής διάθεσης, αυτοκτονικών σκέψεων, αϋπνίας, άγχους ή ασυνήθιστων μεταπτώσεων στη συμπεριφορά και να τους δίνεται η οδηγία να ειδοποιούν τον ιατρό τους εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει εμπειρία με το D-IVA/TEZ/VNZ σε άτομα με ΚΙ και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία/νεφρική νόσο τελικού σταδίου, συνεπώς συνιστάται προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Μεταλλάξεις που είναι απίθανο να ανταποκριθούν στη θεραπεία με τροποποιητές

Οι ασθενείς με γονότυπο που αποτελείται από δύο μεταλλάξεις του *CFTR* οι οποίες είναι γνωστό ότι δεν παράγουν πρωτεΐνη CFTR (δηλαδή δύο μεταλλάξεις κατηγορίας Ι) δεν αναμένεται να ανταποκριθούν στη θεραπεία.

Κλινικές μελέτες που συγκρίνουν το D-IVA/TEZ/VNZ με το TEZ/IVA ή το IVA

Δεν έχει πραγματοποιηθεί κλινική μελέτη για την άμεση σύγκριση του D-IVA/TEZ/VNZ με το TEZ/IVA ή το IVA σε ασθενείς που δεν φέρουν παραλλαγές *F508del*.

Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνου

Το D-IVA/TEZ/VNZ δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με ΚΙ που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου. Συνεπώς, η χρήση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση δεν συνιστάται. Εάν χρησιμοποιηθεί, βλ. παράγραφο 4.5 για αλληλεπιδράσεις με συχνά χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά.

Συμβάματα εξανθήματος

Η επίπτωση των συμβαμάτων εξανθήματος ήταν υψηλότερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες, ιδιαίτερα σε γυναίκες που λάμβαναν ορμονικά αντισυλληπτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιος ρόλος των ορμονικών αντισυλληπτικών στην εκδήλωση εξανθήματος. Για τα άτομα με ΚΙ που λαμβάνουν ορμονικά αντισυλληπτικά και αναπτύσσουν εξάνθημα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με D-IVA/TEZ/VNZ και των ορμονικών αντισυλληπτικών. Μετά την υποχώρηση του εξανθήματος, θα πρέπει να εξετάζεται το εάν είναι σκόπιμη η συνέχιση του D-IVA/TEZ/VNZ χωρίς τα ορμονικά αντισυλληπτικά. Εάν το εξάνθημα δεν επανεμφανιστεί, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές μελέτες με το D-IVA/TEZ/VNZ δεν συμπεριλήφθηκε επαρκής αριθμός ατόμων με ΚΙ ηλικίας 65 ετών και άνω για να διαπιστωθεί εάν η ανταπόκριση σε αυτούς τους ασθενείς είναι διαφορετική απ' ό,τι στους νεότερους ενήλικες. Οι συστάσεις για τη δοσολογία βασίζονται στο φαρμακοκινητικό προφίλ και τις γνώσεις από μελέτες με τεζακαφτόρη/ιβακαφτόρη (TEZ/IVA) σε συνδυασμό με ιβακαφτόρη (IVA) και μελέτες με μονοθεραπεία με ιβακαφτόρη (IVA) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγείς του CYP3A

Η έκθεση στη βανζακαφτόρη (VNZ), την τεζακαφτόρη (TEZ) και τη δευτιβακαφτόρη (D-IVA) αναμένεται να μειωθεί από την ταυτόχρονη χρήση μέτριων ή ισχυρών επαγωγέων του CYP3A, με πιθανό αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα του D-IVA/TEZ/VNZ. Συνεπώς, δεν συνιστάται συγχορήγηση με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναστολείς του CYP3A

Η έκθεση στο VNZ, το TEZ και το D-IVA αυξάνεται όταν αυτά συγχορηγούνται με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A. Συνεπώς, η δόση θα πρέπει να μειώνεται όταν αυτά χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Καταρράκτης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη συγγενών θολεροτήτων του φακού χωρίς αντίκτυπο στην όραση σε άτομα με ΚΙ ηλικίας κάτω των 18 ετών που έλαβαν σχήματα που περιείχαν ιβακαφτόρη (IVA). Αν και υπήρχαν άλλοι παράγοντες κινδύνου σε μερικές περιπτώσεις (όπως χρήση κορτικοστεροειδών, έκθεση σε ακτινοβολία), δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος που μπορεί να αποδοθεί στη θεραπεία με IVA. Καθώς το D-IVA είναι δευτεριωμένο ισοτοπόλογο του IVA, συνιστώνται προθεραπευτικές και επαναληπτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις σε άτομα με ΚΙ ηλικίας κάτω των 18 ετών που ξεκινούν θεραπεία με D-IVA/TEZ/VNZ (βλ. παράγραφο 5.3).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του D-IVA/TEZ/VNZ

Επαγωγείς του CYP3A

Το VNZ, το TEZ και το D-IVA είναι υποστρώματα του CYP3A. Το VNZ και το D-IVA είναι ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A. Η ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση και ως εκ τούτου σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του D-IVA/TEZ/VNZ. Η συγχορήγηση με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Στα παραδείγματα μέτριων ή ισχυρών επαγωγέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

- ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, St John's wort (υπερικόν το διάτρητον, *Hypericum perforatum*) και εφαιβιρένζη.

Αναστολείς του CYP3A

Η συγχορήγηση με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, αύξησε την AUC του VNZ κατά 10,5 φορές, την AUC του TEZ κατά 4,0 έως 4,5 φορές και την AUC του D-IVA κατά 11,1 φορές. Η δόση του D-IVA/TEZ/VNZ πρέπει να μειώνεται όταν αυτό συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στα παραδείγματα ισχυρών αναστολέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και βορικοναζόλη
- τελιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη.

Προσομοιώσεις υπέδειξαν ότι η συγχορήγηση με μέτριους αναστολείς του CYP3A μπορεί να αυξήσει την AUC του VNZ, του TEZ και του D-IVA κατά περίπου 2,4 έως 3,9 φορές, 2,1 φορές και 2,9 έως 4,8 φορές, αντίστοιχα. Η δόση του D-IVA/TEZ/VNZ πρέπει να μειώνεται όταν αυτό συγχορηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στα παραδείγματα μέτριων αναστολέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

- φλουκοναζόλη
- ερυθρομυκίνη
- βεραπαμίλη

Η συγχορήγηση του D-IVA/TEZ/VNZ με χυμό γκρέιπφρουτ, ο οποίος περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν μετρίως το CYP3A, μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο VNZ, το TEZ και το D-IVA. Τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Σιπροφλοξασίνη

Το D-IVA/TEZ/VNZ δεν αξιολογήθηκε για ταυτόχρονη χρήση με σιπροφλοξασίνη. Ωστόσο, η σιπροφλοξασίνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο TEZ ή το IVA, και δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο VNZ ή το D-IVA. Συνεπώς, δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση του D-IVA/TEZ/VNZ με σιπροφλοξασίνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από το VNZ, το TEZ και το D-IVA

Υποσπρώματα του CYP2C9

Το D-IVA μπορεί να αναστείλει το CYP2C9, συνεπώς συνιστάται παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) κατά τη συγχορήγηση του D-IVA/TEZ/VNZ με βαρφαρίνη. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία μπορεί να αυξηθεί η έκθεση από το D-IVA/TEZ/VNZ είναι η γλιμεπιρίδη και η γλιπιζίδη. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης με μεταφορείς

Το D-IVA/TEZ/VNZ δεν αξιολογήθηκε για ταυτόχρονη χρήση με υποσπρώματα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr). Ωστόσο, η συγχορήγηση του συνδυασμού τεζακαφτόρης/ιβακαφτόρης (TEZ/IVA) με διγοξίνη, ένα ευαίσθητο υπόσπρωμα της Ρ-gr, αύξησε την AUC της διγοξίνης κατά 1,3 φορές. Η χορήγηση του D-IVA/TEZ/VNZ μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποσπρώματα της Ρ-gr, γεγονός που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική επίδραση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Κατά τη χρήση ταυτόχρονα με διγοξίνη ή άλλα υποσπρώματα της Ρ-gr τα οποία έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η κυκλοσπορίνη, το εβερόλιμους, το σιρόλιμους και το τακρόλιμους, απαιτείται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση.

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το VNZ, το TEZ και το D-IVA έχουν χαμηλό δυναμικό αναστολής του OATP1B1 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Το D-IVA έχει παρόμοιο δυναμικό αναστολής του OATP1B1 με το IVA *in vitro*. Η συγχορήγηση του TEZ/IVA με πιταβαστατίνη, ένα υπόστρωμα του OATP1B1, δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην πιταβαστατίνη.

Υποσπρώματα της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP)

Το VNZ και το D-IVA είναι αναστολείς της BCRP *in vitro*. Η ταυτόχρονη χρήση του D-IVA/TEZ/VNZ με υποσπρώματα της BCRP μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε αυτά τα υποσπρώματα, ωστόσο, αυτό δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Κατά τη συγχορήγηση με υποσπρώματα της BCRP, απαιτείται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Το D-IVA/TEZ/VNZ δεν αξιολογήθηκε για ταυτόχρονη χρήση με από στόματος αντισυλληπτικά. Το TEZ σε συνδυασμό με IVA και το IVA ως μονοθεραπεία έχουν μελετηθεί με την αιθινυλοιστραδιόλη/νορεθινδρόνη και διαπιστώθηκε ότι δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο από στόματος αντισυλληπτικό. *In vitro*, το VNZ, το TEZ και το D-IVA έχουν χαμηλό δυναμικό επαγωγής ή αναστολής του CYP3A. Το D-IVA/TEZ/VNZ δεν αναμένεται να έχει αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα των από στόματος αντισυλληπτικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης κύησης λιγότερες από 300) από τη χρήση του D-IVA/TEZ/VNZ σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Alyftrek κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι το TEZ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και έχει ποσοτικοποιηθεί στο πλάσμα νεογέννητων/βρεφών τα οποία θηλάζονταν από γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία. Το VNZ απεκκρίνεται στο γάλα θηλυκών επίμυων που θηλάζουν. Η επίδραση του D-IVA δεν έχει αξιολογηθεί, ωστόσο περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι το IVA απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και έχει ποσοτικοποιηθεί στο πλάσμα νεογέννητων/βρεφών τα οποία θηλάζονταν από γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία.

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Alyftrek, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για την επίδραση του VNZ, του TEZ και του D-IVA στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Οι επιδράσεις του D-IVA στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε επίμυες, ωστόσο, το IVA είχε επίδραση στη γονιμότητα σε θηλυκούς και αρσενικούς επίμυες. Το VNZ και το TEZ δεν είχαν καμία επίδραση στους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το D-IVA/TEZ/VNZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί ζάλη σε άτομα με ΚΙ που λάμβαναν TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA, καθώς και μονοθεραπεία με IVA (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε άτομα με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω που λάμβαναν Alyftrek ήταν κεφαλαλγία (15,8%) και διάρροια (12,1%). Η συχνότητα της οριστικής διακοπής της θεραπείας, σε κλινικές δοκιμές, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι 3,8%. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας ήταν η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (1,5%) και η αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (1,3%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με το Alyftrek είναι η αυξημένη ALT (0,4%) και η αυξημένη AST (0,4%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 αντικατοπτρίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το D-IVA/TEZ/VNZ, το TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA και τη μονοθεραπεία με IVA. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά συχνότητα σύμφωνα με το MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ανά προτιμώμενο όρο, επίπτωση και συχνότητα		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	πολύ συχνές
	Ρινοφαρυγγίτιδα	πολύ συχνές
	Γρίπη*	πολύ συχνές
	Ρινίτιδα	συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη*	συχνές
	Άγχος*	συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*	πολύ συχνές
	Ζάλη	πολύ συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωταλγία	συχνές
	Δυσφορία του ωτός	συχνές
	Εμβοές	συχνές
	Υπεραιμία του τυμπανικού υμένα	συχνές
	Αιθουσαία διαταραχή	συχνές
	Συμφόρηση του ωτός	όχι συχνές

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ανά προτιμώμενο όρο, επίπτωση και συχνότητα		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Στοματοφαρυγγικό άλγος	πολύ συχνές
	Ρινική συμφόρηση	πολύ συχνές
	Συμφόρηση παραρρινίου κόλπου	συχνές
	Ερύθημα του φάρυγγα	συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιακό άλγος	πολύ συχνές
	Διάρροια*	πολύ συχνές
	Ναυτία	συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξήσεις των τρανσαμινασών	πολύ συχνές
	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης*	συχνές
	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση*	συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα*	συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μάζα του μαστού	συχνές
	Φλεγμονή του μαστού	όχι συχνές
	Γυναιομαστία	όχι συχνές
	Διαταραχή της θηλής	όχι συχνές
	Άλγος θηλής μαστού	όχι συχνές
Διερευνήσεις	Βακτήρια στα πτύελα	πολύ συχνές
	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος*	συχνές

* Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με δευτιβακαφτόρη/τεζακαφτόρη/βανζακαφτόρη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξήσεις των τρανσαμινασών

Στις μελέτες 121-102 και 121-103, η επίπτωση της μέγιστης τρανσαμινάσης (ALT ή AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ ή $> 3 \times$ ULN ήταν 1,3%, 2,5% και 6,0% με το D-IVA/TEZ/VNZ. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούσαν αυξήσεις των τρανσαμινασών ήταν 9,0% με το D-IVA/TEZ/VNZ. Εκ των συμμετεχόντων που έλαβαν D-IVA/TEZ/VNZ, το 1,5% διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αυξημένων τρανσαμινασών.

Στη μελέτη 121-105, κοόρτη B1, σε άτομα με ΚΙ ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών, η επίπτωση της μέγιστης τρανσαμινάσης (ALT ή AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ και $> 3 \times$ ULN ήταν 0%, 1,3% και 3,8%, αντίστοιχα.

Συμβάματα εξανθήματος

Στις μελέτες 121-102 και 121-103, η επίπτωση των συμβαμάτων εξανθήματος (π.χ. εξάνθημα, εξάνθημα κνησμών) ήταν 11,0% με το D-IVA/TEZ/VNZ. Τα συμβάματα εξανθήματος ήταν γενικά ήπια έως μέτρια ως προς τη βαρύτητα. Η επίπτωση των συμβαμάτων εξανθήματος ήταν 9,4% στους άνδρες και 13,0% στις γυναίκες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση

Στις μελέτες 121-102 και 121-103, η επίπτωση της μέγιστης κρεατινοφωσφοκινάσης $> 5 \times \text{ULN}$ ήταν 7,9% με το D-IVA/TEZ/VNZ. Εκ των συμμετεχόντων που έλαβαν D-IVA/TEZ/VNZ, το 0,2% διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αυξημένης κρεατινοφωσφοκινάσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα ασφάλειας για το D-IVA/TEZ/VNZ στη μελέτη 121-105, κοόρτη B1 αξιολογήθηκαν σε 78 άτομα με ΚΙ ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών. Τα δεδομένα ασφάλειας για το D-IVA/TEZ/VNZ στη μελέτη 121-102 και τη μελέτη 121-103 αξιολογήθηκαν σε 67 άτομα με ΚΙ ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών. Το προφίλ ασφάλειας είναι γενικά παρόμοιο μεταξύ των παιδιατρικών και των ενηλίκων ασθενών.

Αυξήσεις των τρανσαμινασών

Κατά τη διάρκεια της μελέτης 121-105, κοόρτη B1, σε άτομα με ΚΙ ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών, η επίπτωση της μέγιστης τρανσαμινάσης (ALT ή AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ και $> 3 \times \text{ULN}$ ήταν 0,0%, 1,3% και 3,8%, αντίστοιχα. Κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν Alyftrek δεν είχε αύξηση των τρανσαμινασών $> 3 \times \text{ULN}$ σχετιζόμενη με αυξημένη ολική χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$ ή δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αυξήσεων των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξάνθημα

Κατά τη διάρκεια της μελέτης 121-105 σε ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών, 4 (5,1%) άτομα είχαν τουλάχιστον 1 σύμπτωμα εξανθήματος. Τα συμπτώματα εξανθήματος ήταν ήπια ως προς τη βαρύτητα. Αυτά τα εξανθήματα δεν οδήγησαν σε οριστική ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας.

Φακοειδής θόλωση

Κατά τη διάρκεια της μελέτης 121-105 σε ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών, 1 (1,3%) άτομο με ΚΙ είχε ένα σύμπτωμα φακοειδούς θόλωσης.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Το προφίλ ασφάλειας του D-IVA/TEZ/VNZ ήταν γενικά παρόμοιο μεταξύ όλων των υποομάδων ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης κατά ηλικία, φύλο, τιμή αναφοράς του ποσοστού προβλεπόμενου βιαίως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε ένα δευτερόλεπτο (ppFEV₁) και κατά γεωγραφικές περιοχές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κανένα ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Alyftrek. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένων της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα του αναπνευστικού συστήματος, κωδικός ATC: R07AX33

Μηχανισμός δράσης

Το VNZ και το TEZ είναι διορθωτές της πρωτεΐνης CFTR που δεσμεύονται σε διαφορετικά σημεία της CFTR και έχουν προσθετική επίδραση στη διευκόλυνση της κυτταρικής επεξεργασίας και μεταφοράς επιλεγμένων μεταλλαγμένων μορφών της CFTR (συμπεριλαμβανομένης της *F508del*-CFTR) για την αύξηση της ποσότητας της πρωτεΐνης CFTR που διοχετεύεται στην κυτταρική επιφάνεια σε σύγκριση με το καθένα από τα δύο μόρια μόνο του. Το D-IVA ενισχύει την πιθανότητα ανοίγματος ενός διαύλου (ή «gating») της πρωτεΐνης CFTR στην κυτταρική επιφάνεια.

Η συνδυαστική επίδραση του VNZ, του TEZ και του D-IVA είναι η αυξημένη ποσότητα και λειτουργία της CFTR στην κυτταρική επιφάνεια, με αποτέλεσμα την αυξημένη δραστηριότητα της CFTR όπως μετρείται τόσο από τη μεσολαβούμενη από τη CFTR μεταφορά χλωρίου *in vitro* όσο και από το χλώριο του ιδρώτα (SwCl) στα άτομα με ΚΙ.

Δοκιμασία μεταφοράς χλωρίου για τη CFTR σε κύτταρα θυρεοειδούς επίμυων Fischer (FRT) που εκφράζουν μεταλλαγμένη CFTR

Η ανταπόκριση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης CFTR στο D-IVA/TEZ/VNZ ως προς τη μεταφορά χλωρίου προσδιορίστηκε σε μελέτες ηλεκτροφυσιολογίας σε θάλαμο Ussing με ένα πάνελ κυτταρικών σειρών FRT διαμολυσμένων με μεμονωμένες μεταλλάξεις του CFTR. Το D-IVA/TEZ/VNZ αύξησε τη μεταφορά χλωρίου στα κύτταρα FRT που εξέφραζαν επιλεγμένες μεταλλάξεις του CFTR.

Το *in vitro* όριο ανταπόκρισης της CFTR ως προς τη μεταφορά χλωρίου καθορίστηκε ως η καθαρή αύξηση κατά τουλάχιστον 10% του φυσιολογικού πάνω από την τιμή αναφοράς καθώς αποτελεί παράγοντα πρόγνωσης της κλινικής ανταπόκρισης ή αναμένεται εύλογα να προβλέπει την κλινική ανταπόκριση. Για μεμονωμένες μεταλλάξεις, το μέγεθος της καθαρής μεταβολής από την τιμή αναφοράς στη μεσολαβούμενη από τη CFTR μεταφορά χλωρίου *in vitro* δεν συσχετίζεται με το μέγεθος της κλινικής ανταπόκρισης.

Στην ΚΙ, η παρουσία μίας μετάλλαξης του CFTR που ανταποκρίνεται στο D-IVA/TEZ/VNZ με βάση δεδομένα *in vitro* σε κύτταρα FRT πιθανώς θα οδηγήσει σε κλινική ανταπόκριση.

Στον Πίνακα 4 αναφέρονται οι μεταλλάξεις του CFTR που περιλαμβάνονται στην ένδειξη για τη θεραπεία με Alyftrek. Η εμφάνιση μεταλλάξεων του CFTR που παρατίθενται σε αυτόν τον πίνακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αντί της διάγνωσης της κυστικής ίνωσης, ούτε ως αποκλειστικός καθοριστικός παράγοντας για σκοπούς συνταγογράφησης.

Πίνακας 4: Μεταλλάξεις του CFTR που αναγνωρίζονται ως ανταποκρινόμενες στο D-IVA/TEZ/VNZ με βάση κλινικά δεδομένα ή/και δεδομένα *in vitro*

1140-1151dup	E116K [#]	H939R;H949L [‡]	N396Y	S1159F*
1461insGAT	E116Q	H949L	N418S	S1159P [#]
1507_1515del9	E1221V	H954P	N847S	S1188L
1650C/G	E1228K	I1023R	N900K	S1188P
2055del9	E1401G	I105N	P1013H	S1251N*
2183A→G	E1409K	I1051V	P1013L	S1255P
2789+5G→A [†]	E1433K	I1139V [#]	P1021L	S13F
2851A/G	E193K [#]	I119M	P1021T	S13P
293A→G	E217G	I119V	P1050A	S1362N
3007del6	E257G	I1203V	P111A	S158G
3131del15	E264V	I1230T	P111L	S158N

3132T→G	E279D	I1234L	P1372T	S158R
3141del9	E282D	I1234Vdel6aa	P140S	S158T
3143del9	E292K	I125T	P205S [#]	S182R
314del9	E384K	I1269N [#]	P355L	S18I
3195del6	E403D [#]	I1366N [#]	P41R	S18N
3199del6	E474K	I1366T	P439S	S308P
3272-26A→G [†]	E479D	I1398S	P477S	S341P
3331del6	E527G	I148L	P499A	S364P
3410T→C	E528A	I148N	P499S	S42F
3523A→G	E56K [#]	I148T;H609R [‡]	P574H	S434P
3601A→C	E588K	I175V [#]	P5L [#]	S485C
3761T→G	E588V [#]	I203M	P67L [#]	S492F
3791C/T	E60K [#]	I331N	P731L	S50P
3849+10kbC→T [†]	E725K	I336K [*]	P750L	S519G
3850G→A	E822K [#]	I336L	P798S	S531P
3978G→C	E826K	I444S	P988R	S549I
4193T→G	E831X [†]	I444T	P99L	S549N [*]
546insCTA [#]	E92K [#]	I497S	P99R	S549R [*]
548insTAC	F1016S [#]	I502N	Q1012P	S557F
711+3A→G [†]	F1052V [#]	I502T [*]	Q1100P	S589I
A1006E [#]	F1074L [#]	I506L	Q1209P	S589N [#]
A1018E	F1078S	I506T	Q1238R	S624R
A1025D	F1099L [#]	I506V	Q1291H	S686Y
A1067P	F1107L	I506V;D1168G [‡]	Q1291R [#]	S737F [#]
A1067T [#]	F1286S	I521S	Q1309H	S821G
A1067V	F191V [#]	I530N	Q1313K	S898R
A107G	F200I	I539T	Q1352H	S912L [#]
A1081V	F311del [#]	I556V	Q151K	S912L;G1244
A1087P	F311L [#]	I586V	Q179K	V [‡]
A1136T	F312del	I601F [#]	Q2X	S912T
A120T [#]	F433L	I601T	Q237E [#]	S912W
A1285G	F508C;S1251N [‡] [#]	I616T	Q237H [#]	S945L [*]
A1285V	F508del [*]	I618N	Q237P	S955P
A1319E	F508del;R1438W [‡]	I618T [#]	Q30P	S977F [#]
A1364V	F575Y [#]	I86M	Q359K/T360K [‡]	S977F;R1438
A1374D	F587I	I980K [#]	Q359R [#]	W [‡]
A141D	F587L	I982M	Q372H	T1036I
A1466S	F693L(TTG)	I991M	Q452P	T1036N [#]
A155P	F834L	K1060T [#]	Q493L	T1057R
A209S	F87L	K1080Q	Q493R	T1086A
A234D [#]	F932S	K162E	Q552P	T1086I
A234V	F994C	K464E	Q715H	T1246I
A238V	G1047D	K464N	Q799K	T1299I
A300D	G1047R	K481E	Q890R	T1299K
A309D	G1061R	K522E	Q98P	T1396P
A349V [#]	G1069R [#]	K522Q	Q98R [#]	T164P
A357T	G1123R	K536E	R1048G	T338I [#]
A455E [*]	G1127E	K564E	R1066C	T351I
A455V	G1173S	K598E	R1066G	T351S
A457P	G1237V	K68E	R1066H [*]	T351S;R851L [‡]
A457T	G1244E [*]	K951E	R1066L	T388M
A462P	G1244R	L100V	R1066M	T465I
A46D	G1247R	L1011S	R1066P	T465N
A46V	G1249E	L102R	R1070P	T501A
A534E	G1249R [#]	L102R;F1016S [‡]	R1070Q [#]	T582I
A554E [#]	G1265V	L1040F	R1070W [#]	T582S
A559T	G126D [#]	L1065P	R1097H	T604I

A559V	G1298V	L1065R	R1128G	T896I
A561E	G1349D [#]	L1077P [*]	R1162Q	T908N
A566D	G149R	L1227S	R117C	T990I
A613T	G149R;G576A;R668C [‡]	L1260P	R117C;G576A;R668C [‡]	V1008D
A62P	G178E [#]	L1324P [#]	R117G [#]	V1010D
A72D	G178R [#]	L1335F	R117H	V1108L
A872E	G194R [#]	L1335P [#]	R117L [#]	V1114L
A959V	G194V [#]	L1339F	R117L;L997F [‡]	V1153E [#]
A9V	G213E	L137P	R117P [#]	V11I
C128R	G213E;R668C [‡]	L137R	R1239S	V1240G [#]
C1355F	G213V	L1388P	R1283G	V1293G [#]
c.1367_1369dupTTG	G226R	L145H	R1283M [#]	V1293I
C225R	G239R	L145V	R1283S [#]	V1318A
C225Y	G241W	L1480P [#]	R1422W	V1415F
C491R	G253R	L159S	R1438W	V201M [#]
C590Y	G27E	L15P [#]	R1453W	V232A
C76W	G27R	L15P;L1253F [‡]	R170C	V232D [#]
C866W	G314A	L165S	R248K	V317A
C866Y	G314E [#]	L167R	R248T	V322M
CFTRdup22,23	G314R	L183I	R258G [#]	V392G
CFTRdup1-3	G424S	L206W [*]	R297Q	V393L
D110E [#]	G437D	L210P	R31L [#]	V456A
D110H [#]	G451V	L227P	R334L [#]	V456F
D110N	G461R	L293P	R334Q [#]	V520F
D112N	G461V	L327P	R334W [§]	V520I
D1152A	G463D	L32P	R347H [#]	V562I;A1006
D1152H [*]	G463V	L333F	R347L [#]	E [‡]
D1154G	G480C	L333H	R347P [*]	V562L
D1154N	G480D	L346P [#]	R352G	V591A
D1168G	G480S	L365P	R352Q [*]	V603F
D1270N [#]	G500D	L441P	R352W [#]	V855I
D1270Y	G544S	L453S	R3M	V915L
D1305E	G545R	L467F	R516G	V920L
D1312G	G551A	L558F	R516S	V920M
D1377H	G551D [*]	L568F	R553Q [#]	V93D
D1445N	G551R	L594P	R555G	V938G
D192G [#]	G551S [#]	L610S	R55K	V93G
D192N	G576A;R668C [‡] [#]	L619S	R560S	W1098C [*]
D249Y	G576A;S1359Y [‡]	L633P	R560T	W1282G
D373N	G622D [#]	L636P	R600S	W1282R [*]
D426N	G622V	L88S	R709Q	W202C
D44G	G628A	L927P	R74Q [#]	W361R
D443Y [#]	G628R	L967F;L1096R [‡]	R74Q;R297Q [‡]	W496R
D443Y;G576A;R668C [‡] [#]	G723V	L973F	R74Q;V201M;D1270N [‡]	W79R
	G85E [*]	L986P	R74W [#]	Y1014C [#]
D513G	G85V	M1028R	R74W;D1270N [‡] [#]	Y1014DEL
D529G	G91R	M1101K [*]	R74W;R1070W;D1270N [‡]	Y1032C [#]
D537N	G930E	M1101R	R74W;S945L [‡]	Y1032N
D565G	G970D [#]	M1137R	R74W;V201M [‡] [#]	Y1073C
D567N	G970S	M1137V	R74W;V201M;D1270N [‡] [#]	Y1092H
D572N	G970V	M1157I	R74W;V201M;L997F [‡]	Y109C
D579G [#]	H1054D [*]	M1210K	R74W;V201M;Q1268R [‡]	Y109H
D58H	H1054Y	M1354T	R751L [#]	Y109N [#]
D58V	H1079P	M150K	R75L	Y122C
D614G [#]	H1085P	M150R	R75Q;L1065P [‡]	Y1381H
D651H	H1085R	M152L	R75Q;N1088D [‡]	Y161C
D651N	H1197L	M152V [#]	R75Q;S549N [‡]	Y161D

D806G	H1375N	M265R [#]	R765S	Y161S [#]
D828G	H1375P [#]	M348K	R766K	Y301C
D891G	H1375R	M394L	R792G [#]	Y517C
D924N [#]	H139L	M469V	R792Q	Y563N [*]
D979A	H139R	M498I	R810G	Y569C
D979V [#]	H139Y	M595V	R851L	Y569H
D985H	H146R	M952I [#]	R933G [#]	Y577F
D985Y	H147del	M952T [#]	S1045Y	Y84H
D993A	H147P	M961L	S108F	Y89C
D993G	H199Q	N1088D	S1118F	Y913C
D993Y	H199R	N1195T	S1141N	Y913S
deltaM1140	H199Y	N1303I		Y919C
E1104K	H609L	N1303K [¶]		
E1104V	H609R	N186K		
E1123del	H620P	N187K		
E1126K	H620Q	N287K		
	H939R [#]	N287Y		

Υπάρχουν άτομα με ΚΙ τα οποία φέρουν δύο σπάνιες, non-*F508del* μεταλλάξεις του *CFTR* που δεν αναφέρονται στον Πίνακα 4. Εφόσον τα άτομα αυτά δεν φέρουν δύο μεταλλάξεις κατηγορίας Ι (μηδενικές) (μεταλλάξεις οι οποίες είναι γνωστό ότι δεν παράγουν πρωτεΐνη CFTR) (βλ. παράγραφο 4.1), ενδέχεται να ανταποκριθούν στη θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το ενδεχόμενο χρήσης του Alyftrek μπορεί να εξεταστεί όταν ο ιατρός κρίνει ότι τα δυνητικά οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Η ατομική διάγνωση της ΚΙ θα πρέπει να βασίζεται στις διαγνωστικές κατευθυντήριες οδηγίες και την κλινική κρίση, καθώς υπάρχει σημαντική ποικιλομορφία ως προς τον φαινότυπο σε ασθενείς που φέρουν τον ίδιο γονότυπο.

* Μεταλλάξεις που υποστηρίζονται από κλινικά δεδομένα.

† Μεταλλάξεις θέσεων μη κανονικού ματίσματος όπου η αποτελεσματικότητα συνάγεται από κλινικά δεδομένα από άλλους τροποποιητές της CFTR επειδή αυτές οι μεταλλάξεις δεν επιδέχονται δοκιμασία FRT.

‡ Σύνθετες/διπλές μεταλλάξεις όπου ένα αλληλόμορφο του γονιδίου *CFTR* έχει πολλαπλές μεταλλάξεις. Αυτές υπάρχουν ανεξάρτητα από την παρουσία μεταλλάξεων στο άλλο αλληλόμορφο.

¶ Η μετάλλαξη N1303K συνάγεται από κλινικά δεδομένα από το IVA/TEZ/ELX σε συνδυασμό με IVA και υποστηρίζεται από τα δεδομένα δοκιμασίας σε ανθρώπινα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα (HBE).

Οι μεταλλάξεις συνάγονται από τα δεδομένα FRT με το TEZ/IVA ή τη μονοθεραπεία με IVA όπου η θετική ανταπόκριση είναι ενδεικτική κλινικής ανταπόκρισης.

§ Η μετάλλαξη R334W προβλέπεται να ανταποκρίνεται στη θεραπεία μέσω παρέκτασης (extrapolation) κλινικών δεδομένων από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία με το IVA/TEZ/ELX.

Οι μη επισημασμένες μεταλλάξεις περιλαμβάνονται με βάση τη δοκιμασία FRT με το D-IVA/TEZ/VNZ στην οποία η θετική ανταπόκριση είναι ενδεικτική κλινικής ανταπόκρισης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επιδράσεις στο χλώριο του ιδρώτα

Στη μελέτη 121-102 (άτομα με ΚΙ ετερόζυγα για *F508del* και με μια μετάλλαξη του *CFTR* που υποδηλώνει είτε καθόλου παραγωγή πρωτεΐνης CFTR είτε πρωτεΐνη CFTR που δεν μεταφέρει χλώριο και δεν ανταποκρίνεται σε άλλες τροποποιητικές της CFTR θεραπείες (IVA και συνδυασμός TEZ/IVA) *in vitro*), η διαφορά θεραπείας για το D-IVA/TEZ/VNZ σε σύγκριση με το IVA/TEZ/ELX ως προς τη μέση απόλυτη μεταβολή στο SwCl από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 ήταν -8,4 mmol/l (95% CI: -10,5, -6,3, $P < 0,0001$).

Στη μελέτη 121-103 (άτομα με ΚΙ ομόζυγα για τη μετάλλαξη *F508del*, άτομα με ΚΙ ετερόζυγα για τη μετάλλαξη *F508del* και είτε με ελάττωμα του διαύλου [gating] είτε με μετάλλαξη υπολειπόμενης λειτουργίας ή άτομα με ΚΙ με τουλάχιστον μία μετάλλαξη ανταποκρινόμενη στο IVA/TEZ/ELX χωρίς μετάλλαξη *F508del*), η διαφορά θεραπείας για το D-IVA/TEZ/VNZ σε σύγκριση με το

IVA/TEZ/ELX ως προς τη μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 ήταν -2,8 mmol/l (95% CI: -4,7, -0,9, $P = 0,0034$).

Στη μελέτη 121-105, κοόρτη B1 (άτομα με ΚΙ ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών με τουλάχιστον μία μετάλλαξη ανταποκρινόμενη στο IVA/TEZ/ELX), η μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 ήταν -8,6 mmol/l (95% CI: -11,0, -6,3).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Επίδραση στο διάστημα QT

Σε έκθεση που αντιστοιχούσε σε έως και 6 φορές πάνω από εκείνη που παρατηρήθηκε με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του VNZ, και δόσεις έως και 3 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του TEZ και του D-IVA, το διάστημα QT/QTc σε υγιή άτομα δεν παρατάθηκε σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του D-IVA/TEZ/VNZ σε άτομα με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω αξιολογήθηκε σε δύο, φάσης 3, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με IVA/TEZ/ELX μελέτες (μελέτες 121-102 και 121-103). Το φαρμακοκινητικό προφίλ, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του D-IVA/TEZ/VNZ σε άτομα με ΚΙ ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών υποστηρίζονται με στοιχεία από μελέτες του D-IVA/TEZ/VNZ σε άτομα με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω (μελέτες 121-102 και 121-103) και πρόσθετα δεδομένα από μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης φάσης 3 (μελέτη 121-105, κοόρτη B1).

Μελέτες 121-102 και 121-103

Η μελέτη 121-102 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με IVA/TEZ/ELX μελέτη 52 εβδομάδων σε άτομα με ΚΙ ετερόζυγα για *F508del* και με μια μετάλλαξη του *CFTR* που υποδηλώνει είτε καθόλου παραγωγή πρωτεΐνης CFTR είτε πρωτεΐνη CFTR που δεν μεταφέρει χλώριο και δεν ανταποκρίνεται σε άλλες τροποποιητικές της CFTR θεραπείες (IVA και συνδυασμός TEZ/IVA) *in vitro*. Συνολικά 398 άτομα με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω έλαβαν IVA/TEZ/ELX κατά τη διάρκεια μιας εισαγωγικής (run-in) περιόδου 4 εβδομάδων, και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε D-IVA/TEZ/VNZ είτε IVA/TEZ/ELX κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 52 εβδομάδων. Η μέση ηλικία ήταν τα 30,8 έτη (εύρος 12,2 έτη, 71,6 έτη, 14,3% ηλικίας κάτω των 18 ετών), ενώ το 41% ήταν γυναίκες και το 59% άνδρες. Μετά την εισαγωγική περίοδο των 4 εβδομάδων, το μέσο ppFEV₁ κατά την έναρξη ήταν 67,1 ποσοστιαίες μονάδες (εύρος: 28,0, 108,6), η μέση βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R κατά την έναρξη ήταν 84,4 (εύρος 22,2, 100), και η μέση τιμή του χλωρίου του ιδρώτα κατά την έναρξη ήταν 53,9 mmol/l (εύρος: 10,0 mmol/l, 113,5 mmol/l).

Η μελέτη 121-103 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με IVA/TEZ/ELX μελέτη 52 εβδομάδων σε άτομα με ΚΙ που είχαν έναν από τους ακόλουθους γονότυπους: ήταν ομόζυγα για τη μετάλλαξη *F508del*, ήταν ετερόζυγα για τη μετάλλαξη *F508del* και είχαν είτε ελάττωμα του διαύλου [gating] είτε μετάλλαξη υπολειπόμενης λειτουργίας ή είχαν τουλάχιστον μία μετάλλαξη ανταποκρινόμενη στο IVA/TEZ/ELX χωρίς μετάλλαξη *F508del*. Συνολικά 573 άτομα με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω έλαβαν IVA/TEZ/ELX κατά τη διάρκεια μιας εισαγωγικής περιόδου 4 εβδομάδων, και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε D-IVA/TEZ/VNZ είτε IVA/TEZ/ELX κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 52 εβδομάδων. Η μέση ηλικία ήταν τα 33,7 έτη (εύρος 12,2 έτη, 71,2 έτη, 13,8% ηλικίας κάτω των 18 ετών), ενώ το 48,9% ήταν γυναίκες και το 51,1% άνδρες. Μετά την εισαγωγική περίοδο των 4 εβδομάδων, το μέσο ppFEV₁ κατά την έναρξη ήταν 66,8 ποσοστιαίες μονάδες (εύρος: 36,4, 112,5), η μέση βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R κατά την έναρξη ήταν 85,7 (εύρος 27,8, 100), και η μέση τιμή του SwCl κατά την έναρξη ήταν 42,8 mmol/l (εύρος: 10,0 mmol/l, 113,3 mmol/l).

Και στις δύο μελέτες, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αξιολογούσε τη μη κατωτερότητα στη μέση απόλυτη μεταβολή από την έναρξη στο ppFEV₁ έως και την εβδομάδα 24. Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αξιολογούσε την ανωτερότητα στη μέση απόλυτη μεταβολή από την έναρξη στο χλώριο του ιδρώτα έως και την εβδομάδα 24.

Βλ. Πίνακα 5 για μια περίληψη των βασικών εκβάσεων αποτελεσματικότητας για τις μελέτες 121-102 και 121-103.

Πίνακας 5: Αναλύσεις αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 121-102 και τη μελέτη 121-103					
Ανάλυση*	Στατιστική	Μελέτη 121-102		Μελέτη 121-103	
		D-IVA/TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Πρωτεύουσα					
Τιμή αναφοράς ppFEV ₁ (ποσοστιαίες μονάδες)	Μέση τιμή (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Απόλυτη μεταβολή στο ppFEV ₁ από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (ποσοστιαίες μονάδες)	n	187	193	268	276
	Μέση τιμή LS (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Διαφορά μέσων τιμών LS, 95% CI	0,2 (-0,7, 1,1)		0,2 (-0,5, 0,9)	
	Τιμή p (μονόπλευρου ελέγχου) για μη κατωτερότητα†	< 0,0001		< 0,0001	
Βασική δευτερεύουσα					
Τιμή αναφοράς SwCl (mmol/l)	Μέση τιμή (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Απόλυτη μεταβολή στο SwCl από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Μέση τιμή LS (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Διαφορά μέσων τιμών LS, 95% CI	-8,4 (-10,5, -6,3)		-2,8 (-4,7, -0,9)	
	Τιμή p (αμφίπλευρου ελέγχου):	< 0,0001		0,0034	
Άλλη δευτερεύουσα §					
Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων έως και την εβδομάδα 52	Αριθμός συμβαμάτων	67	90	86	79
	Συχνότητα συμβαμάτων ανά έτος	0,32	0,42	0,29	0,26
	Διαφορά συχνοτήτων, 95% CI	-0,10 (-0,24, 0,04)		0,03 (-0,07, 0,13)	
Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του CFQ-R RD από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (μονάδες)	n	186	192	268	270
	Μέση τιμή LS (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Διαφορά μέσων τιμών LS, 95% CI	2,3 (-0,6, 5,2)		-0,1 (-2,3, 2,1)	
ppFEV ₁ : ποσοστό προβλεπόμενου βιαιώς εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, SD: τυπική απόκλιση, SE: τυπικό σφάλμα, CFQ-R RD: Ερωτηματολόγιο για την Κυστική Ίνωση, Αναθεωρημένο (αναπνευστικός τομέας), SwCl: χλώριο ιδρώτα Σημείωση: Οι αναλύσεις βασίστηκαν στο πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS). Ως FAS ορίζονταν όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που είχαν την προβλεπόμενη μετάλλαξη αλληλόμορφου του CFTR και έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση της θεραπείας της μελέτης. * Έλαβε χώρα μια εισαγωγική περίοδος 4 εβδομάδων με IVA/TEZ/ELX προκειμένου να επιτευχθούν τιμές αναφοράς υπό θεραπεία. † Το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας ήταν -3,0 ποσοστιαίες μονάδες. § Χωρίς έλεγχο ως προς την πολλαπλότητα.					

Στις μελέτες 121-102 και 121-103, η μέση απόλυτη μεταβολή στο ppFEV₁ από την έναρξη και η απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52.

Μελέτη 121-105

Η μελέτη 121-105 ήταν μια μελέτη ανοικτής επισημάνσης σε άτομα με ΚΙ που είχαν τουλάχιστον μία μετάλλαξη ανταποκρινόμενη στο IVA/TEZ/ELX. Η κοόρτη B1 αξιολόγησε την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα του D-IVA/TEZ/VNZ σε συνολικά 78 άτομα με ΚΙ ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών (μέση ηλικία 9,1 έτη [εύρος 6,2 έως 12,0 έτη], 43,6% γυναίκες, 56,4% άνδρες) κατά τη διάρκεια μιας περιόδου θεραπείας 24 εβδομάδων. Στην κοόρτη B1, όλοι οι συμμετέχοντες λάμβαναν IVA/TEZ/ELX κατά την έναρξη. Το μέσο ppFEV₁ κατά την έναρξη υπό θεραπεία με IVA/TEZ/ELX ήταν 99,7 ποσοστιαίες μονάδες (εύρος: 29,3, 146,0), η μέση βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R κατά την έναρξη υπό θεραπεία με IVA/TEZ/ELX ήταν 84,8 (εύρος 16,7, 100), και η μέση τιμή του χλωρίου του ιδρώτα κατά την έναρξη υπό θεραπεία με IVA/TEZ/ELX ήταν 40,4 mmol/l (εύρος: 11,5 mmol/l, 109,5 mmol/l).

Στη μελέτη 121-105, κοόρτη B1, τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η ασφάλεια και η ανεκτικότητα. Τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την απόλυτη μεταβολή στο ppFEV₁, την απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα, την απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R και τον αριθμό των πνευμονικών παροξύνσεων (PEX) έως και την εβδομάδα 24.

Βλ. Πίνακα 6 για μια περίληψη των εκβάσεων αποτελεσματικότητας.

Πίνακας 6: Αναλύσεις αποτελεσματικότητας, μελέτη 121-105 (κοόρτη B1)		
Ανάλυση	Στατιστική	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Δευτερεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας		
Τιμή αναφοράς ppFEV ₁	Μέση τιμή (SD)	99,7 (15,1)
Τιμή αναφοράς SwCl	Μέση τιμή (SD)	40,4 (20,9)
Απόλυτη μεταβολή στο ppFEV ₁ από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (ποσοστιαίες μονάδες)	Μέση τιμή LS (95% CI)	0,0 (-2,0, 1,9)
Απόλυτη μεταβολή στο SwCl από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (mmol/l)	Μέση τιμή LS (95% CI)	-8,6 (-11,0, -6,3)
Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (μονάδες)	Μέση τιμή LS (95% CI)	3,9 (1,5, 6,3)
Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων έως και την εβδομάδα 24	Συχνότητα συμβαμάτων ανά έτος	0,15
CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ppFEV ₁ : ποσοστό προβλεπόμενου βιαίως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο, SD: τυπική απόκλιση, CFQ-R: Ερωτηματολόγιο για την Κυστική Ίνωση, Αναθεωρημένο		

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το D-IVA/TEZ/VNZ σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην κυστική ίνωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του VNZ, του TEZ και του D-IVA είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ενηλίκων ατόμων και ατόμων με ΚΙ. Μετά από την έναρξη χορήγησης δόσης D-IVA/TEZ/VNZ μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα φτάνουν σε σταθερή κατάσταση μέσα σε 20 ημέρες για το VNZ, μέσα σε 8 ημέρες για το TEZ και μέσα σε 8 ημέρες για το D-IVA.

Κατόπιν χορήγησης δόσης του D-IVA/TEZ/VNZ έως την επίτευξη σταθερής κατάστασης, ο λόγος συσσώρευσης με βάση την AUC είναι περίπου 6,09 για το VNZ, 1,92 για το TEZ και 1,74 για το D-IVA. Οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι για το D-IVA/TEZ/VNZ σε σταθερή κατάσταση σε άτομα με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Μέσες (SD) φαρμακοκινητικές παράμετροι για το VNZ, το TEZ και το D-IVA σε σταθερή κατάσταση σε άτομα με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω			
Δόση	Δραστική ουσία	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: τυπική απόκλιση, C _{max} : μέγιστη παρατηρηθείσα συγκέντρωση, AUC _{0-24h} : περιοχή υπό την καμπύλη συγκέντρωσης έναντι του χρόνου σε σταθερή κατάσταση.			

Απορρόφηση

Το VNZ, το TEZ και το D-IVA απορροφώνται με διάμεσο (εύρος) χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) περίπου 7,80 ώρες (3,70 έως 11,9 ώρες), 1,60 ώρες (1,40 έως 1,70 ώρες) και 3,7 ώρες (2,7 έως 11,4 ώρες), αντίστοιχα.

Η έκθεση στο VNZ (AUC) αυξάνεται κατά περίπου 4 έως 6 φορές όταν αυτό χορηγείται με γεύματα που περιέχουν λίπος σε σχέση με την έκθεση σε συνθήκες νηστείας. Η έκθεση στο D-IVA αυξάνεται κατά περίπου 3 έως 4 φορές όταν αυτό χορηγείται με γεύματα που περιέχουν λίπος σε σχέση με την έκθεση σε συνθήκες νηστείας, ενώ η τροφή δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο TEZ (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Το VNZ και το D-IVA δεσμεύονται κατά > 99% σε πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως στη λευκωματίνη και στην άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Το TEZ δεσμεύεται κατά περίπου 99% σε πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως στη λευκωματίνη.

Μετά την από στόματος χορήγηση του D-IVA/TEZ/VNZ, ο μέσος (SD) φαινόμενος όγκος κατανομής του VNZ, του TEZ και του D-IVA ήταν 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) και 157 l (47,3), αντίστοιχα. Το VNZ, το TEZ και το D-IVA δεν κατανέμονται επιλεκτικά στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Το VNZ μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο, κυρίως από το CYP3A4/5. Το VNZ δεν έχει κύριους κυκλοφορούντες μεταβολίτες.

Το TEZ μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο, κυρίως από το CYP3A4/5. Μετά την από στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg TEZ σημασμένου με ¹⁴C σε υγιή άρρενα άτομα, οι M1-TEZ, M2-TEZ και M5-TEZ ήταν οι τρεις κύριοι κυκλοφορούντες μεταβολίτες του TEZ στον άνθρωπο. Ο M1-TEZ έχει παρόμοια δραστηριότητα με αυτή του TEZ και θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός. Ο M2-TEZ είναι πολύ λιγότερο φαρμακολογικά δραστικός από το TEZ ή τον M1-TEZ και ο M5-TEZ δεν θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός. Ένας άλλος δευτερεύων κυκλοφορών μεταβολίτης, ο M3-TEZ, σχηματίζεται με άμεση γλυκουρονιδίωση του TEZ.

Το D-IVA μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4/5 και σχηματίζει τους δύο κύριους κυκλοφορούντες μεταβολίτες, τον M1-D-IVA και τον M6-D-IVA. Ο M1-D-IVA έχει περίπου το ένα πέμπτο της δραστηριότητας του D-IVA και θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός. Ο M6-D-IVA δεν θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση του D-IVA/TEZ/VNZ, οι μέσες (SD) τιμές φαινόμενης κάθαρσης του VNZ, του TEZ και του D-IVA ήταν 1,18 (0,455) l/h, 0,937 (0,338) l/h και 6,52 (2,77) l/h, αντίστοιχα. Οι μέσοι (SD) τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής του VNZ, του TEZ και του D-IVA μετά τη χορήγηση των δισκίων συνδυασμού σταθερής δόσης D-IVA/TEZ/VNZ είναι περίπου 54,0 (10,1) ώρες, 92,4 (23,1) ώρες και 17,3 (2,67) ώρες, αντίστοιχα. Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, οι μέσοι (SD) πραγματικοί χρόνοι ημίσειας ζωής του VNZ, του TEZ και του D-IVA μετά τη χορήγηση των δισκίων συνδυασμού σταθερής δόσης D-IVA/TEZ/VNZ σε άτομα με ΚΙ είναι περίπου 92,8 (30,2) ώρες, 22,5 (5,85) ώρες και 19,2 (8,71) ώρες, αντίστοιχα.

Απέκκριση

Μετά την από στόματος χορήγηση μόνο του σημασμένου με ^{14}C VNZ, το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας (91,6%) απεκκρίθηκε στα κόπρανα, κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών.

Μετά την από στόματος χορήγηση μόνο του σημασμένου με ^{14}C TEZ, το μεγαλύτερο μέρος της δόσης (72%) απεκκρίθηκε στα κόπρανα (αμετάβλητο ή ως M2-TEZ) και περίπου το 14% ανακτήθηκε στα ούρα (κυρίως ως M2-TEZ), με αποτέλεσμα μέση συνολική ανάκτηση 86% έως και 26 ημέρες μετά τη δόση.

Τα προκλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το μεγαλύτερο μέρος του σημασμένου με ^{14}C D-IVA απεκκρίνεται στα κόπρανα. Οι κύριοι απεκκρινόμενοι μεταβολίτες του D-IVA ήταν ο M1-D-IVA και ο M6-D-IVA. Η απέκκριση του D-IVA στον άνθρωπο αναμένεται να είναι παρόμοια με εκείνη του IVA, βάσει παρόμοιας δομής (δευτεριωμένο ισοτοπόλογο) και μη κλινικών δεδομένων.

Μετά την από στόματος χορήγηση μόνο του σημασμένου με ^{14}C IVA, το μεγαλύτερο μέρος του IVA (87,8%) αποβλήθηκε στα κόπρανα μετά από μεταβολική μετατροπή. Υπήρχε ελάχιστη αποβολή του IVA και των μεταβολιτών του στα ούρα (μόνο το 6,6%, του IVA ανακτήθηκε στα ούρα).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το D-IVA/TEZ/VNZ δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (τάξη C κατά Child-Pugh). Μετά από εφάπαξ δόση του D-IVA/TEZ/VNZ, τα άτομα με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας είχαν περίπου 30% χαμηλότερη συνολική έκθεση στο VNZ, συγκρίσιμη συνολική έκθεση στο TEZ και 20% χαμηλότερη συνολική έκθεση στο D-IVA σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η απέκκριση του VNZ, του TEZ και του D-IVA στα ούρα είναι αμελητέα (βλ. «Αποβολή»).

Το VNZ ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με το TEZ και το D-IVA δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με ΚΙ που έχουν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μικρότερος από 30 ml/min) ή σε άτομα με ΚΙ που έχουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού, η έκθεση στο VNZ φαίνεται παρόμοια σε ασθενείς με ήπια (N = 126, eGFR 60 έως κάτω των 90 ml/min/1,73 m²) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (N = 2, eGFR 30 έως κάτω των 60 ml/min/1,73 m²) σε σχέση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (N = 580, eGFR 90 ml/min/1,73 m² ή μεγαλύτερος).

Με βάση ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, η έκθεση στο TEZ ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (N = 172, eGFR 60 έως κάτω των 90 ml/min/1,73 m²) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (N = 8, eGFR 30 έως κάτω των 60 ml/min/1,73 m²) σε σχέση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (N = 637, eGFR 90 ml/min/1,73 m² ή μεγαλύτερος).

Με βάση ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, η έκθεση στο D-IVA ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια (N = 132, eGFR 60 έως κάτω των 90 ml/min/1,73 m²) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (N = 2, eGFR 30 έως κάτω των 60 ml/min/1,73 m²) σε σχέση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (N = 577, eGFR 90 ml/min/1,73 m² ή μεγαλύτερος) (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυλή

Η φυλή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο VNZ, με βάση ανάλυση ΦΚ πληθυσμού σε λευκούς (N = 664) και μη λευκούς (N = 44). Στα άτομα μη λευκής φυλής περιλαμβάνονταν 9 άτομα μαύρης φυλής ή αφροαμερικανικής καταγωγής, 7 Ασιάτες, 7 άτομα με πολυφυλετική καταγωγή, 2 ιθαγενείς Ινδιάνοι της Αμερικής ή ιθαγενείς της Αλάσκας και 2 άτομα με άλλη φυλετική καταγωγή, ενώ για 17 άτομα δεν είχαν συλλεχθεί σχετικά στοιχεία.

Πολύ περιορισμένα δεδομένα ΦΚ πληθυσμού υποδεικνύουν συγκρίσιμη έκθεση στο TEZ στους λευκούς (N = 652) και μη λευκούς (N = 8). Στα άτομα μη λευκής φυλής περιλαμβάνονταν 5 άτομα μαύρης φυλής ή αφροαμερικανικής καταγωγής και 3 ιθαγενείς Χαβάης ή άλλου νησιού του Ειρηνικού.

Η φυλή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη ΦΚ του D-IVA σε λευκούς (N = 670) και μη λευκούς (N = 41) με βάση μια ανάλυση ΦΚ πληθυσμού. Στα άτομα μη λευκής φυλής περιλαμβάνονταν 18 άτομα μαύρης φυλής ή αφροαμερικανικής καταγωγής, 2 Ασιάτες, 3 άτομα με πολυφυλετική καταγωγή και 1 άτομο με άλλη φυλετική καταγωγή, ενώ για 17 άτομα δεν είχαν συλλεχθεί σχετικά στοιχεία.

Φύλο

Με βάση ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο VNZ (433 αρρένες σε σύγκριση με 275 θήλειες), στο TEZ και στο D-IVA μεταξύ αρρένων και θηλέων.

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές μελέτες με το D-IVA/TEZ/VNZ συμπεριλήφθηκαν 2 άτομα με ΚΙ ηλικίας 65 ετών και άνω. Αυτός ο αριθμός δεν επαρκεί για να διαπιστωθεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά απ' ό,τι τα νεότερα άτομα με ΚΙ (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιά με ΚΙ ηλικίας 6 έως κάτω των 18 ετών

Οι εκθέσεις στο VNZ, το TEZ και το D-IVA που παρατηρήθηκαν σε μελέτες φάσης 3, όπως προσδιορίστηκαν με ανάλυση ΦΚ πληθυσμού, παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 ανά ηλικιακή ομάδα. Οι εκθέσεις στο VNZ, το TEZ και το D-IVA στα άτομα ηλικίας 6 έως κάτω των 18 ετών εμπίπτουν στο εύρος που παρατηρήθηκε στους ενήλικες με ΚΙ.

Πίνακας 8: Μέσες (SD) εκθέσεις στη βανζακαφτόρη, την τεζακαφτόρη και τη δευτιβακαφτόρη ανά ηλικιακή ομάδα						
Ηλικιακή ομάδα	Βάρος	Δόση	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 έως < 12 ετών	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg qd/ TEZ 60 mg qd/ D-IVA 150 mg qd	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)

Πίνακας 8: Μέσες (SD) εκθέσεις στη βανζακαφτόρη, την τεζακαφτόρη και τη δευτιβακαφτόρη ανά ηλικιακή ομάδα						
Ηλικιακή ομάδα	Βάρος	Δόση	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)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 έως < 18 ετών	- (N = 66)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 ετών	- (N = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: τυπική απόκλιση, AUC _{0-24h} : περιοχή υπό την καμπύλη συγκέντρωσης έναντι του χρόνου σε σταθερή κατάσταση, qd: μία φορά την ημέρα.						

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Βανζακαφτόρη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Γονιμότητα και κύηση

Το VNZ δεν ήταν τερατογόνο στους επίμυες στα 10 mg/kg/ημέρα και στα 40 mg/kg/ημέρα στους κονίκλους (περίπου 30 και 22 φορές, αντίστοιχα, τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) με βάση την AUC του VNZ).

Το VNZ δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα και στην πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε επίμυες σε από στόματος δόσεις έως 12,5 mg/kg/ημέρα για τα αρσενικά και 10 mg/kg/ημέρα για τα θηλυκά (περίπου 19 φορές για τα αρσενικά και 30 φορές για τα θηλυκά την MRHD με βάση την AUC της βανζακαφτόρης). Σε εγκύους επίμυες παρατηρήθηκε μεταφορά του VNZ μέσω του πλακούντα.

Τεζακαφτόρη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Σε εγκύους επίμυες παρατηρήθηκε μεταφορά του TEZ μέσω του πλακούντα.

Μελέτες τοξικότητας σε νεαρούς επίμυες που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια των μεταγεννητικών ημερών 7 έως 35 (PND 7-35) έδειξαν θνησιμότητα και επιθανάτιο κατάσταση, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις. Τα ευρήματα σχετίζονταν με τη δόση και γενικά ήταν πιο βαριάς μορφής όταν η χορήγηση της τεζακαφτόρης ξεκινούσε νωρίτερα κατά τη μεταγεννητική περίοδο. Η έκθεση σε επίμυες μεταξύ των PND 21-49 δεν έδειξε τοξικότητα στην υψηλότερη δόση, η οποία ήταν περίπου δύο φορές μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη έκθεση στον άνθρωπο. Η τεζακαφτόρη και ο μεταβολίτης της, ο M1-TEZ, είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης. Τα χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας της P-γλυκοπρωτεΐνης στον εγκέφαλο σε νεότερους επίμυες οδήγησαν σε υψηλότερα επίπεδα της τεζακαφτόρης και του M1-TEZ στον εγκέφαλο. Τα ευρήματα αυτά πιθανώς δεν αφορούν τον ενδεικνυόμενο παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 6 ετών και άνω, για τον οποίο τα επίπεδα έκφρασης της P-γλυκοπρωτεΐνης είναι ισοδύναμα με τα επίπεδα που παρατηρούνται στους ενήλικες.

Γονιμότητα και κύηση

Το TEZ δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα και στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε επίμυες σε από στόματος δόσεις έως 200 mg/kg/ημέρα για τα αρσενικά και 100 mg/kg/ημέρα για τα θηλυκά (περίπου 3 φορές για τα αρσενικά και 3 φορές για τα θηλυκά την MRHD με βάση την AUC της τεζακαφτόρης).

Δευτιβακαφτόρη

Το D-IVA είναι ένα δευτεριωμένο ισοτοπόλογο του IVA, με μια γέφυρα μεταξύ των προφίλ τοξικότητάς τους να έχει τεκμηριωθεί μέσω μιας μελέτης τοξικότητας 13 εβδομάδων σε επίμυες. Δεν πραγματοποιήθηκαν πρόσθετες μελέτες τοξικότητας για το D-IVA, καθώς τα δεδομένα τοξικότητας από τις μελέτες του IVA θεωρούνται επαρκή για να καταδειχθεί το προφίλ τοξικότητας του D-IVA.

Όσον αφορά το IVA, τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Γονιμότητα και κύηση (IVA)

Το NOAEL για τα ευρήματα για τη γονιμότητα ήταν 100 mg/kg/ημέρα (8 φορές την MRHD με βάση το άθροισμα των AUC του IVA και των μεταβολιτών του) στους αρσενικούς επίμυες και 100 mg/kg/ημέρα (5 φορές την MRHD με βάση το άθροισμα των AUC του IVA και των μεταβολιτών του) στους θηλυκούς επίμυες.

Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, το IVA μείωσε τους δείκτες επιβίωσης και γαλουχίας και προκάλεσε μείωση στο σωματικό βάρος των νεογνών. Το NOAEL για τη βιωσιμότητα και ανάπτυξη στους απογόνους παρέχει ένα επίπεδο έκθεσης περίπου 5 φορές τη συστηματική έκθεση στο IVA και τους μεταβολίτες του σε ενήλικα άνθρωπο στη MRHD. Σε εγκύους επίμυες και κονίκλους παρατηρήθηκε μεταφορά του IVA μέσω του πλακούντα.

Νεαρά ζώα

Ευρήματα καταρράκτη παρατηρήθηκαν σε νεαρούς επίμυες που είχαν λάβει δόση από τη μεταγεννητική ημέρα 7 έως και την ημέρα 35 σε επίπεδα δόσης IVA 10 mg/kg/ημέρα και υψηλότερα (0,3 φορές την MRHD με βάση συστηματική έκθεση στο IVA και τους μεταβολίτες του). Αυτό το εύρημα δεν έχει παρατηρηθεί σε έμβρυα που προήλθαν από μητέρες επίμυων οι οποίες έλαβαν IVA κατά την κύηση, την ημέρα 7 έως την ημέρα 17, σε νεογνά επίμυων που εκτέθηκαν στο IVA σε κάποιο βαθμό μέσω της πρόσληψης γάλακτος έως τη μεταγεννητική ημέρα 20, σε επίμυες ηλικίας 7 εβδομάδων ούτε σε σκύλους ηλικίας 3,5 έως 5 μηνών που έλαβαν IVA. Η δυνητική σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.4).

Δευτιβακαφτόρη/τεζακαφτόρη/βανζακαφτόρη

Συνδυαστικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες που περιλάμβαναν τη συγχορήγηση VNZ, TEZ και D-IVA για την εκτίμηση του ενδεχομένου αθροιστικής ή/και συνεργικής τοξικότητας δεν προκάλεσαν μη αναμενόμενες τοξικότητες ή αλληλεπιδράσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)
Υπρομελλόζη (E464)

Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))
Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)

Λεπτό υμένιο δισκίου

Καρμίνιο (E120)
Λάκα αργιλίου Brilliant Blue FCF (E133)
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)
Υπρομελλόζη (E464)
Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)
Τάλκης (E553b)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

3 χρόνια

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη θερμομορφική που αποτελείται από μεμβράνη PCTFE (πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο) συνενωμένη με μεμβράνη PVC (πολυβινυλοχλωρίδιο) και σφραγισμένη με κάλυμμα από φύλλο (αλουμινίου) κυψέλης.

Συσκευασίες

Δευτιβακαφτόρη 125 mg/τεζακαφτόρη 50 mg/βανζακαφτόρη 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία Alyftrek των 56 δισκίων (4 φύλλα κυψέλης, με 14 δισκία έκαστο)

Δευτιβακαφτόρη 50 mg/τεζακαφτόρη 20 mg/βανζακαφτόρη 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία Alyftrek των 84 δισκίων (4 φύλλα κυψέλης, με 21 δισκία έκαστο)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιουνίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/en>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Βόρεια Ιρλανδία
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES) (VX24-121-107): Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού δευτιβακαφτόρης/τεζακαφτόρης/βανζακαφτόρης για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης σε άτομα ηλικίας 6 ετών και άνω που έχουν τουλάχιστον μία μετάλλαξη μη κατηγορίας I στο γονίδιο του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), συμπεριλαμβανομένων των ατόμων που έχουν δύο non- <i>F508del</i> μεταλλάξεις (π.χ. <i>N1303K</i> , μεταλλάξεις θέσεων μη κανονικού ματίσματος και μεταλλάξεις που υποστηρίζονται από δεδομένα FRT), ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας μη παρεμβατικής μελέτης με βάση δεδομένα από μητρώο ασθενών, σύμφωνα με συμφωνημένο πρωτόκολλο.	Τελική έκθεση κλινικής μελέτης – Δεκέμβριος 2030

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δευτιβακαφτόρη/τεζακαφτόρη/βανζακαφτόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg δευτιβακαφτόρης, 50 mg τεζακαφτόρης και διυδρικό ασβέστιο της βανζακαφτόρης ισοδύναμο με 10 mg βανζακαφτόρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.

Να παίρνετε τα δισκία με τροφή που περιέχει λίπος.

Να παίρνετε δύο δισκία μία φορά την ημέρα

Ανοίξτε

Τοποθετήστε το καπάκι από κάτω για κλείσιμο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1943/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg
δισκία
δευτιβακαφτόρη/τεζακαφτόρη/βανζακαφτόρη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δευτιβακαφτόρη/τεζακαφτόρη/βανζακαφτόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg δευτιβακαφτόρης, 20 mg τεζακαφτόρης και διυδρικό ασβέστιο της βανζακαφτόρης ισοδύναμο με 4 mg βανζακαφτόρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα.

Να παίρνετε τα δισκία με τροφή που περιέχει λίπος.

Να παίρνετε τρία δισκία μία φορά την ημέρα

Ανοίξτε

Τοποθετήστε το καπάκι από κάτω για κλείσιμο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1943/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg
δισκία
δευτιβακαφτόρη/τεζακαφτόρη/βανζακαφτόρη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δευτιβακαφτόρη/τεζακαφτόρη/βανζακαφτόρη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Alyftrek και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Alyftrek
3. Πώς να πάρετε το Alyftrek
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Alyftrek
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Alyftrek και ποια είναι η χρήση του

Το Alyftrek είναι ένα δισκίο που περιέχει τρεις δραστικές ουσίες: τη δευτιβακαφτόρη, την τεζακαφτόρη και την βανζακαφτόρη.

Το Alyftrek **προορίζεται για άτομα ηλικίας 6 ετών και άνω που έχουν κυστική ίνωση (ΚΙ) με τουλάχιστον μία μετάλλαξη** στο γονίδιο *CFTR* (ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης) η οποία ανταποκρίνεται στο Alyftrek. Η κυστική ίνωση (ΚΙ) είναι μια κληρονομική πάθηση κατά την οποία οι πνεύμονες και το πεπτικό σύστημα μπορούν να αποφραχθούν από παχύρρευστη, κολλώδη βλέννα. Το Alyftrek προορίζεται για χρήση ως μακροχρόνια θεραπεία.

Το Alyftrek δρα σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CFTR. Η πρωτεΐνη έχει υποστεί βλάβη σε μερικά άτομα με ΚΙ, εάν έχουν μετάλλαξη στο γονίδιο *CFTR*. Η βανζακαφτόρη και η τεζακαφτόρη αυξάνουν την ποσότητα της πρωτεΐνης CFTR στην επιφάνεια των κυττάρων, ενώ η δευτιβακαφτόρη βελτιώνει τη λειτουργία της πρωτεΐνης.

Το Alyftrek **βοηθάει την αναπνοή σας** βελτιώνοντας τη λειτουργία των πνευμόνων σας. Μπορεί επίσης να παρατηρήσετε ότι δεν αρρωσταίνετε τόσο συχνά ή ότι είναι πιο εύκολο να πάρετε βάρος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Alyftrek

Μην πάρετε το Alyftrek

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δευτιβακαφτόρη, την τεζακαφτόρη, τη βανζακαφτόρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας και μην πάρετε τα δισκία, αν αυτή η περίπτωση ισχύει για σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Έχει παρατηρηθεί **ηπατική βλάβη και επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας** ατόμων με και χωρίς ηπατική νόσο σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν ιβακαφτόρη/τεζακαφτόρη/ελεξακαφτόρη, ένα φάρμακο που περιέχει τα ίδια ή παρόμοια συστατικά με το Alyftrek. Η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να είναι σοβαρή και μπορεί να χρειαστεί μεταμόσχευση.

- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε ηπατικά προβλήματα** ή εάν τα είχατε στο παρελθόν.

Ο γιατρός σας θα σας κάνει μερικές **εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο του ήπατός σας** πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Alyftrek, ειδικά αν οι εξετάσεις αίματός σας έδειξαν υψηλά ηπατικά ένζυμα στο παρελθόν. Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα είναι συχνά σε ασθενείς με ΚΙ και σε εκείνους που λαμβάνουν το Alyftrek.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοσδήποτε ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων. Αυτές αναφέρονται στην παράγραφο 4.

- Έχουν αναφερθεί κατάθλιψη και άγχος σε ασθενείς ενώ λάμβαναν το Alyftrek. **Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε (ή εμφανίσει κάποιο άλλο άτομο που παίρνει αυτό το φάρμακο) οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα, τα οποία μπορεί να αποτελούν ενδείξεις κατάθλιψης ή άλλων ψυχιατρικών διαταραχών:** αίσθημα λύπης ή μεταβαλλόμενη διάθεση, άγχος, αισθήματα συναισθηματικής δυσφορίας ή σκέψεις να κάνετε κακό στον εαυτό σας ή να αυτοκτονήσετε, δυσκολίες με τον ύπνο ή/και μη φυσιολογική συμπεριφορά (βλέπε παράγραφο 4).
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα** ή εάν τα είχατε στο παρελθόν.
- **Εάν έχετε δύο μεταλλάξεις κατηγορίας I** (μεταλλάξεις οι οποίες είναι γνωστό ότι δεν παράγουν πρωτεΐνη CFTR), δεν πρέπει να πάρετε το Alyftrek, καθώς δεν αναμένεται να ανταποκριθείτε σε αυτό το φάρμακο.
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας** πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Alyftrek, εάν έχετε υποβληθεί σε **μεταμόσχευση οργάνου**.
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε λάβει άλλο προϊόν με τεζακαφτόρη ή ιβακαφτόρη στο παρελθόν και το διακόψατε προσωρινά ή οριστικά λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.** Ο γιατρός σας ίσως θελήσει να σας παρακολουθεί πιο συχνά.
- **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά** (αντισύλληψη) – για παράδειγμα, γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικό χάπι. Η χρήση τους μπορεί να σημαίνει ότι έχετε περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσετε εξάνθημα ενώ λαμβάνετε το Alyftrek. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε εξάνθημα ενώ λαμβάνετε το Alyftrek.
- **Ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει μερικές οφθαλμολογικές εξετάσεις** πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Alyftrek. Έχει παρουσιαστεί θολρότητα του φακού του ματιού (καταρράκτης) χωρίς καμία επίδραση στην όραση σε κάποια παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν ιβακαφτόρη, η οποία είναι παρόμοια με τη δευτιβακαφτόρη, μία από τις δραστικές ουσίες στο Alyftrek.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, επειδή δεν είναι γνωστό εάν το Alyftrek είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Alyftrek

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Κάποια φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν το πώς λειτουργεί το Alyftrek ή μπορεί να κάνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες πιο πιθανές. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω. Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση ενός από αυτά τα φάρμακα, εάν παίρνετε κάποιο από αυτά.

- **Αντιμυκητιασικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων). Σε αυτά περιλαμβάνονται η φλουконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η κετοконаζόλη, η ποσακοναζόλη και η βορικοναζόλη.
- **Αντιβιοτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων). Σε αυτά περιλαμβάνονται η κλαριθρομυκίνη, η ερυθρομυκίνη, η ριφαμικίνη, η ριφαμπουτίνη και η τελθρομυκίνη.
- **Αντιεπιληπτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών). Σε αυτά περιλαμβάνονται η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινοτοΐνη.
- **Φυτικά φάρμακα**. Σε αυτά περιλαμβάνεται το St John's wort (υπερικόν το διάτρητον, *Hypericum perforatum*).
- **Ανοσοκατασταλτικά** (χρησιμοποιούνται μετά από μια μεταμόσχευση οργάνου). Σε αυτά περιλαμβάνονται η κυκλοσπορίνη, το εβερόλιμους, το σιρόλιμους και το τακρόλιμους.
- **Καρδιακές γλυκοσίδες** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία κάποιων καρδιακών παθήσεων). Σε αυτές περιλαμβάνεται η διγοξίνη.
- **Αντιπηκτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των θρόμβων στο αίμα). Σε αυτά περιλαμβάνεται η βαρφαρίνη.
- **Φάρμακα για τον διαβήτη**. Σε αυτά περιλαμβάνονται η γλιμεπιρίδη και η γλιπιζίδη.
- **Φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης**. Σε αυτά περιλαμβάνεται η βεραπαμίλη.

Το Alyftrek με τροφή και ποτό

Αποφύγετε τις τροφές ή τα ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς αυτά μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Alyftrek αυξάνοντας την ποσότητα του Alyftrek στον οργανισμό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Κύηση:** Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε τι είναι καλύτερο για εσάς και το παιδί σας.
- **Θηλασμός:** Η τεζακαφτόρη έχει ανιχνευθεί σε μωρά που θηλάζαν. Οι πληροφορίες που υπάρχουν δεν επαρκούν για να προσδιοριστεί το εάν η βανζακαφτόρη ή η δευτιβακαφτόρη περνάει στο μητρικό γάλα, ωστόσο η ιβακαφτόρη έχει ανιχνευθεί σε μωρά που θηλάζαν. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος του θηλασμού για το μωρό σας και το όφελος της θεραπείας για εσάς ώστε να σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα σταματήσετε τον θηλασμό ή θα σταματήσετε τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Alyftrek μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη. Εάν αισθανθείτε ζάλη, μην οδηγήσετε, μην κάνετε ποδήλατο και μη χειριστείτε μηχανήματα εκτός εάν δεν έχετε επηρεαστεί.

Το Alyftrek περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Alyftrek

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τα δισκία Alyftrek κυκλοφορούν σε δύο διαφορετικές περιεκτικότητες. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για σας.

Συνιστώμενη δόση για άτομα ηλικίας 6 ετών και άνω:

Βάρος	Δόση ανά ημέρα	Περιεκτικότητα δισκίου
Κάτω από 40 kg	Τρία στρογγυλά δισκία, μία φορά την ημέρα	δευτιβακαφτόρη 50 mg/τεζακαφτόρη 20 mg/βανζακαφτόρη 4 mg
40 kg και άνω	Δύο δισκία σχήματος καψακίου, μία φορά την ημέρα	δευτιβακαφτόρη 125 mg/τεζακαφτόρη 50 mg/βανζακαφτόρη 10 mg

Να παίρνετε τα δισκία Alyftrek με τροφή που περιέχει λίπος. Στα γεύματα ή τα σνακ που περιέχουν λίπος περιλαμβάνονται και εκείνα που παρασκευάζονται με βούτυρο ή λάδι ή εκείνα που περιέχουν αυγά. Άλλες τροφές που περιέχουν λίπος είναι:

- Τυρί, πλήρες γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους γάλακτος, γιαούρτι, σοκολάτα
- Κρέατα, λιπαρά ψάρια
- Αβοκάντο, χούμους, προϊόντα με βάση τη σόγια (τόφου)
- Ξηροί καρποί, θρεπτικές μπάρες ή ποτά που περιέχουν λιπαρά

Αποφύγετε τις τροφές και τα ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ για όσο καιρό παίρνετε το Alyftrek. Για περισσότερες λεπτομέρειες, βλέπε «Το Alyftrek με τροφή και ποτό» στην παράγραφο 2.

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μη μασάτε, μη θρυμματίζετε και μη σπάτε τα δισκία πριν τα καταπιείτε.

Να τα παίρνετε περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Τα δισκία προορίζονται για χρήση από στόματος.

Πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας σας ζητήσει να σταματήσετε.

Εάν έχετε μέτρια ηπατικά προβλήματα, αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται, αλλά ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν είναι σκόπιμο να πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα, δεν πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο. Βλέπε επίσης *Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις* στην παράγραφο 2.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Alyftrek από την κανονική

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να λάβετε συμβουλές. Εάν είναι δυνατόν, πάρτε μαζί σας το φάρμακό σας και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορεί να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αναγράφονται στην παράγραφο 4 παρακάτω.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Alyftrek

Εάν ξεχάσετε μια δόση, υπολογίστε πόση ώρα έχει περάσει από τη στιγμή που παραλείψατε τη δόση.

- Εάν έχουν περάσει **λιγότερες από 6 ώρες** από τη στιγμή που παραλείψατε τη δόση, πάρτε τα δισκία που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατόν. Έπειτα συνεχίστε με το κανονικό σας πρόγραμμα λήψης δόσεων.
- Εάν έχουν περάσει **περισσότερες από 6 ώρες** από τη στιγμή που θα λαμβάνατε τη δόση που παραλείψατε, μην πάρετε καθόλου τη δόση που παραλείψατε και συνεχίστε με το αρχικό πρόγραμμα λήψης δόσεων την επόμενη ημέρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα δισκία που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Alyftrek

Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο καιρό χρειάζεται να παίρνετε το Alyftrek. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο τακτικά. Μην κάνετε αλλαγές εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πιθανές ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων

Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα είναι συχνά σε ασθενείς με ΚΙ και σε εκείνους που λαμβάνουν το Alyftrek. Τα ακόλουθα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων:

- Πόνος ή δυσφορία στο επάνω δεξιό τμήμα της στομαχικής (κοιλιακής) περιοχής
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών
- Απώλεια της όρεξης
- Ναυτία ή εμετός
- Σκούρα ούρα

Κατάθλιψη. Στις ενδείξεις της κατάθλιψης περιλαμβάνονται το αίσθημα λύπης ή η μεταβαλλόμενη διάθεση, το άγχος και τα αισθήματα συναισθηματικής δυσφορίας.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ενδείξεις καταπόνησης του ήπατος)
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Κοιλιακός πόνος
- Βουλωμένη μύτη (ρινική συμφόρηση)
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (μύτη και λαιμός)
- Γρίπη
- Κοκκίνισμα ή πόνος στον λαιμό (στοματοφαρυγγικό άλγος)
- Ζάλη
- Βακτήρια στα φλέματα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Κατάθλιψη
- Εξάνθημα
- Αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (ένδειξη καταστροφής των μυών) που παρατηρείται στις εξετάσεις αίματος
- Άγχος
- Συνάχι (ρινίτιδα)
- Πόνος στα αυτιά
- Δυσφορία στα αυτιά
- Κοκκίνισμα του λαιμού (ερύθημα του φάρυγγα)
- «Κουδούνισμα» ή βούισμα στα αυτιά (εμβοές)

- Αυξημένη ροή αίματος στο τύμπανο του αυτιού που μπορεί να προκαλέσει κοκκίνισμα και φλεγμονή (υπεραιμία του τυμπανικού υμένα)
- Προβλήματα με τα νεύρα στο εσωτερικό αυτί που μπορεί να επηρεάσουν την ακοή και την ισορροπία (αιθουσαία διαταραχή)
- Προβλήματα στους κόλπους γύρω από τη μύτη (συμφόρηση παραρρίνιου κόλπου)
- Ναυτία (τάση για εμετό)
- Όζοι του μαστού (μάζα του μαστού)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Φλεγμονή του μαστού
- Βουλωμένο αυτί (συμφόρηση του ωτός)
- Μεγέθυνση των μαστών στους άνδρες (γυναικομαστία)
- Προβλήματα με τη θηλή
- Πόνος στις θηλές

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Alyftrek

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά τη λέξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Alyftrek

- Οι δραστικές ουσίες είναι η δευτιβακαφτόρη, η τεζακαφτόρη και η βανζακαφτόρη.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg δευτιβακαφτόρης, 20 mg τεζακαφτόρης και διυδρικό ασβέστιο της βανζακαφτόρης ισοδύναμο με 4 mg βανζακαφτόρης.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg δευτιβακαφτόρης, 50 mg τεζακαφτόρης και διυδρικό ασβέστιο της βανζακαφτόρης ισοδύναμο με 10 mg βανζακαφτόρης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468), υπρομελλόζη (E464), υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, μαγνήσιο στεατικό (E470b), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i)) και νάτριο λαουρυλοθειικό (E487).
- Λεπτό υμένιο δισκίου: καρμίνιο (E120), λάκα αργιλίου Brilliant Blue FCF (E133), υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), υπρομελλόζη (E464), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), τάλκης (E553b) και τιτανίου διοξείδιο (E171).

Βλ. στο τέλος της παραγράφου 2 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το περιεχόμενο του Alyftrek.

Εμφάνιση του Alyftrek και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι μωβ χρώματος, στρογγυλά δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «V4» στη μία πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Τα Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι μωβ χρώματος δισκία, σχήματος καψακίου, με χαραγμένη την ένδειξη «V10» στη μία πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Βόρεια Ιρλανδία
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.