

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg deutivakaftoori (*deutivacaftorum*), 20 mg tesakaftoori (*tezacaftorum*) ning 4 mg-le vansakaftoorile (*vanzacaftorum*) vastavas koguses vansakaftoorikaltsiumdihüdraati.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg deutivakaftoori (*deutivacaftorum*), 50 mg tesakaftoori (*tezacaftorum*) ning 10 mg-le vansakaftoorile (*vanzacaftorum*) vastavas koguses vansakaftoorikaltsiumdihüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punakaslilla ümmargune tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „V4“ ja teine külj on tühi (läbimõõt 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punakaslilla kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „V10“ ja teine külj on tühi (15 mm × 7 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Alyftreki tabletid on näidustatud tsüstilise fibroosi raviks 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) vähemalt üks mitte-I klassi mutatsioon (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Alyftreki võib raviks määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud tervishoiuspetsialist. Kui tsüstilise fibroosiga isiku genotüüp ei ole teada, tuleb täpse ja valideeritud genotüüpimismeetodiga kinnitada vähemalt ühe ravile alluva *CFTR*-mutatsiooni olemasolu kliiniliste ja/või *in vitro* andmete põhjal (kasutades genotüübi määramist) (vt lõik 5.1). Alyftreki tohib kasutada ainult inimestel, kellel

on diagnoositud tsüstiline fibroos. Tsüstilise fibroosi diagnoos tuleb püstitada diagnostiliste suuniste ja kliinilise hinnangu alusel.

On piiratud arv tsüstilise fibroosiga inimesi, kellel on tabelis 4 loetlemata mutatsioonid, mis võivad ravile alluda. Sellistel juhtudel võib ravi kaaluda, kui arst leiab, et võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid, ja seda hoolika meditsiinilise järelevalve all. See ei kehti tsüstilise fibroosiga inimeste kohta, kellel on kaks I klassi (null) mutatsiooni (mutatsioonid, mis teadaolevalt ei tooda CFTR-valku), kuna nad eeldatavasti ei allu modulaatorravile (vt lõigud 4.1, 4.4 ja 5.1).

Annustamine

Kõigil patsientidel on soovitatav kontrollida transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust enne ravi alustamist, ravi esimesel aastal iga 3 kuu järel ja seejärel üks kord aastas. Patsientidel, kellel on esinenud maksahaigust või transaminaaside aktiivsuse suurenemist, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist (vt lõik 4.4).

Täiskasvanute ning 6-aastaste ja vanemate laste annused tuleb määrata tabeli 1 kohaselt.

Tabel 1. Annustamissoovitused 6-aastastele ja vanematele tsüstilise fibroosiga isikutele		
Vanus	Kehakaal	Ööpäevane annus (üks kord ööpäevas)
≥ 6 aastat	< 40 kg	Kolm 50 mg deutivakaftoori / 20 mg tesakaftoori / 4 mg vansakaftoori tabletti
	≥ 40 kg	Kaks 125 mg deutivakaftoori / 50 mg tesakaftoori / 10 mg vansakaftoori tabletti

Iga annus tuleb võtta sisse korraga, üks kord ööpäevas iga päev ligikaudu samal kellaajal, koos rasva sisaldava toiduga (vt „Manustamisviis“).

Vahelejäänud annus

Kui annuse vahelejäämisest on möödunud 6 tundi või vähem, tuleb vahelejäänud annus võtta niipea kui võimalik ja jätkata järgmisel päeval algse ajakavaga.

Kui annuse vahelejäämisest on möödunud rohkem kui 6 tundi, tuleb vahelejäänud annus ära jätta ja jätkata järgmisel päeval algse ajakavaga.

Samaaegne CYP3A inhibiitorite kasutamine

Samaaegsel manustamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (nt flukonasool, erütromütsiin, verapamiil) või tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin või klaritromütsiin) tuleb annust vähendada tabelis 2 antud soovitusi järgides (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tabel 2. Annustamisskeem samaaegseks kasutamiseks mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega			
Vanus	Kehakaal	Mõõdukad CYP3A inhibiitorid	Tugevad CYP3A inhibiitorid
≥ 6 aastat	< 40 kg	Kaks 50 mg deutivakaftoori / 20 mg tesakaftoori / 4 mg vansakaftoori tabletti üle päeva	Kaks 50 mg deutivakaftoori / 20 mg tesakaftoori / 4 mg vansakaftoori tabletti üks kord nädalas
	≥ 40 kg	Üks 125 mg deutivakaftoori / 50 mg tesakaftoori / 10 mg vansakaftoori tablett üle päeva	Üks 125 mg deutivakaftoori / 50 mg tesakaftoori / 10 mg vansakaftoori tablett üks kord nädalas

Eirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel annuse kohandamist ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustus (Childi-Pugh' klass A)

Annuse kohandamist ei soovitata. Tuleb hoolikalt jälgida maksafunktsiooni analüüse (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Mõõdukas maksakahjustus (Childi-Pugh' klass B)

Kasutamine ei ole soovitatav. D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamist võib kaaluda ainult selge meditsiinilise vajaduse korral ja kui selle kasulikkus ületab sellega kaasnevat riski. Kasutamisel annuse kohandamist ei soovitata. Tuleb hoolikalt jälgida maksafunktsiooni analüüse (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Raske maksakahjustus (Childi-Pugh' klass C)

Ei tohi kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega tsüstilise fibroosiga isikutel annuse kohandamist ei soovitata. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidega kogemused puuduvad (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

D-IVA/TEZ/VNZ-i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta ei ole veel tõestatud. Kliiniliste uuringute andmed puuduvad. D-IVA/TEZ/VNZ-i ei tohi kasutada alla 1-aastastel lastel, sest tesakaftoori kasutamisel noorrotidega tehtud uuringutes on täheldatud ohutusega seotud leide (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Suukaudne. Tsüstilise fibroosiga isikutele tuleb anda juhis tabletid tervelt alla neelata. Tablette ei tohi enne allaneelamist närida, purustada ega murda, sest praegu ei ole muude manustamisviiside toetamiseks kliinilisi andmeid saadaval.

Tablette tuleb võtta koos rasva sisaldava toiduga. Rasva sisaldavad toidud või suupisted on näiteks võiga või õliga valmistatud või muna, juustu, pähkleid, täispiima või liha sisaldavad toidud (vt lõik 5.2).

Ravi ajal tuleb vältida greipi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksakahjustus

Olemasoleva kaugelearenenud maksahaigusega või ilma selleta patsientidel, kes on kasutanud eleksakaftoori, tesakaftoori ja ivakaftoori sisaldavat ravimit, mille üks koostisosa on sama mis Alyftrekil (tesakaftoor) ja üks koostisosa sarnane (ivakaftoor), on esinenud ravi esimese 6 kuu jooksul siirdamist vajanud maksapuudulikkuse juhtumeid. Tsüstilise fibroosiga isikutel esineb transaminaaside aktiivsuse suurenemist sageli ja seda on täheldatud mõnel D-IVA/TEZ/VNZ-iga ravitud tsüstilise fibroosiga isikul (vt lõik 4.8). IVA/TEZ/ELX-i ja IVA kombinatsiooni võtvatel patsientidel on transaminaaside aktiivsuse suurenemist mõnikord seostatud samaaegse üldbilirubiini sisalduse suurenemisega. Kõigil tsüstilise fibroosiga isikutel on soovitatav hinnata transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust enne ravi alustamist, ravi esimesel aastal iga 3 kuu järel ja seejärel üks kord aastas. Tsüstilise fibroosiga isikutel, kellel on esinenud maksahaigust või transaminaaside aktiivsuse suurenemist, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist.

Kui patsiendil tekivad maksakahjustusele viitavad kliinilised nähud või sümptomid (nt kollatõbi ja/või tume uriin, seletamatu iiveldus või oksendamine, valu ülakõhus paremal pool või anoreksia), tuleb ravi katkestada ja mõõta kohe seerumi transaminaaside aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust. Annustamine tuleb katkestada, kui ALAT või ASAT on $> 5 \times$ normi ülempiirist (*upper limit of normal*, ULN) või ALAT või ASAT $> 3 \times$ ULN ja bilirubiin $> 2 \times$ ULN. Laborianalüüsi tuleb hoolikalt jälgida kuni kõrvalekallete lahenemiseni. Pärast lahenemist tuleb kaaluda ravi jätkamise kasu ja riski suhet (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2). Pärast ravi katkestamist tuleb ravi taas alustavaid patsiente hoolikalt jälgida.

D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamisel olemasoleva kaugelearenenud maksahaigusega (nt tsirroos, portaalhüpertensioon) isikutel, kellel on tsüstiline fibroos, tuleb olla ettevaatlik ja kasutada seda ainult sel juhul, kui eeldatav kasulikkus ületab sellega seotud riske. Neil patsientidel kasutamisel tuleb patsiente pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Patsiendid, kellel on ravi tesakaftoori või ivakaftoori sisaldava ravimiga kõrvaltoimete tõttu lõpetatud või katkestatud

D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamise kohta patsientidel, kellel on ravi tesakaftoori või ivakaftoori sisaldava ravimiga kõrvaltoimete tõttu lõpetatud või katkestatud, ei ole ohutusandmeid saadaval. Enne D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamist neil patsientidel tuleb kaaluda sellega seotud kasu ja riske. D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamisel neil patsientidel tuleb neid vastavalt kliinilisele vajadusele hoolikalt jälgida.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientide ravi ei ole soovitatav. D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamist mõõduka maksakahjustusega tsüstilise fibroosiga isikutel võib kaaluda ainult selge meditsiinilise vajaduse korral ja kui eeldatav kasulikkus ületab sellega seotud riske. Kasutamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi D-IVA/TEZ/VNZ-iga ravida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Depressioon ja muud psühhiaatrilised häired

D-IVA/TEZ/VNZ-iga ravitud patsientidel on teatatud depressioonist ja ärevusest. Patsientidel, kes kasutavad eleksakaftoori, tesakaftoori ja ivakaftoori sisaldavat ravimit, mis sisaldab ühte sama (tesakaftoor) ja ühte sarnast toimeainet (ivakaftoor) nagu Alyftrek, on esinenud muutusi käitumises ja unetuse juhtusid.

Mõnel juhul teatati pärast ravi lõpetamist sümptomite paranemisest. Patsiente (ja hooldajaid) tuleb hoiatada, et on vaja jälgida depressiivse meeleolu, enesetapumõtete, unehäirete või ebatavaliste

muutuste suhtes käitumises, ning anda neile juhis teatada nende sümptomite tekkimisest arstile (vt lõik 4.8).

Neerukahjustus

D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamise kohta raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega tsüstilise fibroosiga isikutel kogemused puuduvad, seetõttu on soovitatav olla selle rühma ravimisel ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Mutatsioonid, mis tõenäoliselt ei allu modulaatorravile

Patsiendid, kelle genotüüp koosneb kahest *CFTR*-mutatsioonist, mis teadaolevalt ei tooda CFTR-valku (st kaks I klassi mutatsiooni), eeldatavasti ei allu ravile.

Kliinilised uuringud, milles võrreldakse D-IVA/TEZ/VNZ-i TEZ/IVA-ga või IVA-ga

Patsientidel, kes ei kanna *F508del*-variante, ei ole läbi viidud ühtegi kliinilist uuringut D-IVA/TEZ/VNZ-i otseseks võrdlemiseks TEZ/IVA või IVA-ga.

Patsiendid pärast elundi siirdamist

D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamist tsüstilise fibroosiga isikutel pärast elundi siirdamist ei ole uuritud. Seepärast ei ole ravimi kasutamine patsientidel pärast elundi siirdamist soovitatav. Kasutamise korral vt lõik 4.5 koostoitmete kohta sageli kasutatavate immunosuppressantidega.

Lööbenähud

Lööbenähte esines naistel sagedamini kui meestel, eelkõige hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel. Vältida ei saa hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite osa lööbe tekkes. Kui hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel tsüstilise fibroosiga isikutel tekib lööve, tuleb kaaluda D-IVA/TEZ/VNZ-i ja hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise katkestamist. Pärast lööbe kadumist tuleb kaaluda, kas oleks asjakohane alustada D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamist uuesti ilma hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditeta. Kui lööve ei kordu, võib kaaluda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise jätkamist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Eakad

D-IVA/TEZ/VNZ-i kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid tsüstilise fibroosiga patsiente, et saaks kindlaks määrata, kas nende patsientide ravivastus erineb ravivastusest noorematel täiskasvanutel. Annustamissoovitused põhinevad farmakokineetilisel profiilil ja teadmistel uuringutest tesakaftoori/ivakaftoori (TEZ/IVA) kombinatsioonravi kohta ivakaftooriga (IVA) ning ivakaftoori (IVA) kohta monoterapiana (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed ravimitega

CYP3A indutseerijad

Mõõdukate või tugevate CYP3A indutseerijate samaaegsel kasutamisel vansakaftoori (VNZ), tesakaftoori (TEZ) ja deutivakaftoori (D-IVA) kontsentratsioonid eeldatavalt vähenevad, mis potentsiaalselt vähendab D-IVA/TEZ/VNZ-i efektiivsust; seetõttu ei ole samaaegne manustamine mõõdukate või tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel manustamisel mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega VNZ, TEZ-i ja D-IVA kontsentratsioonid suurenevad. Seetõttu tuleb annust vähendada, kui seda kasutatakse samaaegselt mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Kataraktid

Alla 18 aasta vanustel tsüstilise fibroosiga isikutel, keda raviti ivakaftoori (IVA) sisaldavate raviskeemidega, esines mittekaasasündinud läätse hägusust, mis nägemist ei mõjutanud. Kuigi mõnel juhul esines ka muid riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kokkupuude kiirgusega), ei saa võimalikku IVA-ga ravimisega seotud riski välistada. Kuna D-IVA on IVA deuteeritud isotopoloog, on alla 18 aasta vanustel tsüstilise fibroosiga isikutel soovitatav enne D-IVA/TEZ/VNZ-iga ravi alustamist teha ravieelne oftalmoloogiline läbivaatus ja ravi ajal järelkontrollid (vt lõik 5.3).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

D-IVA/TEZ/VNZ-i farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A indutseerijad

VNZ, TEZ ja D-IVA on CYP3A substraadid. VNZ ja D-IVA on CYP3A tundlikud substraadid. CYP3A indutseerijate samaaegsel kasutamisel võivad D-IVA/TEZ/VNZ-i kontsentratsioonid ja seega efektiivsus väheneda. Samaaegne manustamine mõõdukate või tugevate CYP3A indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Mõõdukad või tugevad CYP3A indutseerijad on näiteks:

- rifampitsiin, rifabutiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin, liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) ja efavirens.

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A inhibiitori itrakonasooliga suurenes VNZ-i AUC 10,5-kordselt, TEZ-i AUC 4,0- kuni 4,5-kordselt ja D-IVA AUC 11,1-kordselt. Samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb D-IVA/TEZ/VNZ-i annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tugevad CYP3A inhibiitorid on näiteks:

- ketokonasool, itrakonasool, posakonasool ja vorikonasool;
- telitromütsiin ja klaritromütsiin.

Modelleerimise tulemusena leiti, et samaaegsel manustamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega võivad VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA AUC suureneda vastavalt ligikaudu 2,4- kuni 3,9-kordselt, 2,1-kordselt ja 2,9- kuni 4,8-kordselt. Samaaegsel manustamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb D-IVA/TEZ/VNZ-i annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid on näiteks:

- flukonasool;
- erütromütsiin;
- verapamiil.

D-IVA/TEZ/VNZ-i samaaegne manustamine greibimahlagas, mis sisaldab üht või mitut CYP3A-d mõõdukalt inhibeerivat komponenti, võib suurendada VNZ-i, TEZ-i ja IVA kontsentratsiooni. Ravi ajal tuleb vältida greipi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.2).

Tsiprofloksatsiin

D-IVA/TEZ/VNZ-i samaaegset kasutamist tsiprofloksatsiiniga ei ole hinnatud. Kuid tsiprofloksatsiin ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral TEZ-i ega IVA kontsentratsioone ning eeldatavalt ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral VNZ-i ega D-IVA kontsentratsioone. Seetõttu ei ole annuse kohandamine D-IVA/TEZ/VNZ-i samaaegsel manustamisel tsiprofloksatsiiniga vajalik.

VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA mõjutatavad ravimid

CYP2C9 substraadid

D-IVA võib inhibeerida CYP2C9-t; seetõttu on D-IVA/TEZ/VNZ-i samaaegsel manustamisel varfariiniga soovitatav jälgida rahvusvahelist normitud suhet (*international normalised ratio*, INR). Teised ravimid, mille kontsentratsiooni D-IVA/TEZ/VNZ võib suurendada, on muu hulgas glimepiriid ja glipisiid; nende ravimite kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

Potentsiaalsed koostoimed transporteritega

D-IVA/TEZ/VNZ-i samaaegset kasutamist P-glükoproteiini (P-gp) substraatidega ei ole hinnatud. Kuid tesakaftoori/ivakaftoori (TEZ/IVA) samaaegsel manustamisel P-gp tundliku substraadi digoksiiniga suurenes digoksiini AUC 1,3-kordselt. D-IVA/TEZ/VNZ-i manustamine võib suurendada nende ravimite süsteemset saadavust, mis on P-gp tundlikud substraadid, ning see võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Samaaegsel kasutamisel digoksiini või teiste P-gp väikese terapeutilise indeksiga substraatidega, nagu tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus, tuleb olla ettevaatlik ja patsienti asjakohaselt jälgida.

In vitro andmete põhjal on VNZ-il, TEZ-il ja D-IVA-l kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel vähe potentsiaali OATP1B1 inhibeerimiseks. D-IVA potentsiaalne võime OATP1B1 inhibeerida sarnaneb IVA potentsiaaliga *in vitro*. TEZ-i/IVA samaaegne manustamine OATP1B1 substraadi pitavastatiiniga ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral pitavastatiini kontsentratsiooni.

Rinnavähi resistentsusvalgu (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) substraadid

VNZ ja D-IVA on BCRP inhibiitorid *in vitro*. D-IVA/TEZ/VNZ-i samaaegne kasutamine BCRP substraatidega võib nende substraatide kontsentratsiooni suurendada; seda ei ole siiski kliiniliselt uuritud. Samaaegsel manustamisel BCRP substraatidega tuleb olla ettevaatlik ja patsienti asjakohaselt jälgida.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

D-IVA/TEZ/VNZ-i samaaegset kasutamist suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ei ole hinnatud. Uuriti TEZ-i kasutamist kombinatsioonis IVA-ga ja ainult IVA kasutamist koos etüüülöstradiooli/noretindrooniga ja leiti, et need ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral suukaudse rasestumisvastase vahendi kontsentratsiooni. *In vitro* on VNZ-il, TEZ-il ja D-IVA-l vähe potentsiaali CYP3A indutseerimiseks või inhibeerimiseks. D-IVA/TEZ/VNZ eeldatavalt ei mõjuta hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Alyftreki kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Piiratud andmete kohaselt eritub TEZ rinnapiima. VNZ eritub lakteerivate emasrottide piima ja seda on kvantifitseeritud ravitud naiste rinnaga toidetud vastsündinute/imikute plasmas. D-IVA toimet ei ole hinnatud, kuid piiratud andmete kohaselt eritub IVA rinnapiima, ja seda on kvantifitseeritud ravitud naiste rinnaga toidetud vastsündinute/imikute plasmas.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mittealustamine Alyftrekiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. D-IVA toimeid fertiilsusele ei ole rottidel uuritud; kuid IVA mõjutas emas- ja isasrottide fertiilsust. VNZ ja TEZ ei mõjutanud isas- ja emasrottide fertiilsust ja reproduktsioonivõimet (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

D-IVA/TEZ/VNZ mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Tsüstilise fibroosiga isikutel, kes said TEZ-i/IVA-t kombinatsioonis IVA-ga ja IVA-t monoterapiana, on teatatud peeringlusest (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb soovitada peeringluse tekkimisel kuni sümptomite kadumiseni mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel isikutel, keda raviti Alyftrekiga, olid peavalu (15,8%) ja kõhulahtisus (12,1%). Kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetamise sagedus 3,8%. Kõige sagedamad ravi lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimed olidalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (1,5%) ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (1,3%).

Kõige sagedamad Alyftreki kasutamisel tekkinud tõsised kõrvaltoimed olid ALAT-i aktiivsuse suurenemine (0,4%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine (0,4%).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 3 on esitatud D-IVA/TEZ/VNZ-i, TEZ/IVA kombinatsiooni IVA-ga ja IVA-t monoterapiana saanud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA esinemissageduse klassifikatsiooni järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kõrvaltoimed eelisterminite ja esinemissageduse järgi			
Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage	
	Nasofarüingiit	Väga sage	
	Gripp*	Väga sage	
	Riniit	Sage	
Psühhiaatrilised häired	Depressioon*	Sage	
	Ärevus*	Sage	
Närvisüsteemi häired	Peavalu*	Väga sage	
	Pearinglus	Väga sage	
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kõrvavalu	Sage	
	Ebamugavustunne kõrvas	Sage	
	Tinnitus	Sage	
	Trummikile hüperemia	Sage	
	Vestibulaarne häire	Sage	
	Kuulmetõrve sulgus	Aeg-ajalt	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Orofarüingeaalne valu	Väga sage	
	Ninakinnisus	Väga sage	
	Ninakõrvalurgete kinnisus	Sage	
	Neelu punetus	Sage	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Väga sage	
	Kõhulahtisus*	Väga sage	
	Iiveldus	Sage	
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Väga sage	
	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine*	Sage	
	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine*	Sage	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve*	Sage	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Mass rinnanäärmes	Sage	
	Rinnapõletik	Aeg-ajalt	
	Günekomastia	Aeg-ajalt	
	Rinnanibu häire	Aeg-ajalt	
	Rinnanibu valu	Aeg-ajalt	
Uuringud	Bakterite leidumine rögas	Väga sage	
	Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres*	Sage	

* Deutivakaftoori/tesakaftoori/vansakaftoori kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Uuringutes 121-102 ja 121-103 esines D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamisel maksimaalset transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemist $> 8 \times \text{ULN}$, $> 5 \times \text{ULN}$ või $> 3 \times \text{ULN}$ vastavalt 1,3%, 2,5% ja 6,0%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist kõrvaltoimena esines D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamisel 9,0%. 1,5% D-IVA/TEZ/VNZ-iga ravitud osalejatest lõpetas ravi transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu.

Uuringus 121-105 esines kohordis B1 Alyftreki kasutamisel tsüstilise fibroosiga 6- kuni alla 12-aastastel isikutel maksimaalset transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemist $> 8 \times \text{ULN}$, $> 5 \times \text{ULN}$ või $> 3 \times \text{ULN}$ vastavalt 0%, 1,3% ja 3,8%.

Lööbenähud

Uuringutes 121-102 ja 121-103 oli lööbenähtude (nt lööve, sügelev lööve) esinemissagedus D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamisel 11,0%. Lööbenähud olid raskusastmelt üldjuhul kerged kuni mõõdukad. Lööbenähtude esinemissagedus oli meestel 9,4% ja naistel 13,0% (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine

Uuringutes 121-102 ja 121-103 esines D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamisel maksimaalset kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemist $> 5 \times \text{ULN}$ 7,9%. 0,2% D-IVA/TEZ/VNZ-iga ravitud osalejatest lõpetas ravi kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemise tõttu.

Lapsed

Uuringu 121-105 kohordis B1 hinnati D-IVA/TEZ/VNZ-i ohutusandmeid 78-l tsüstilise fibroosiga isikul vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta. Uuringutes 121-102 ja 121-103 hinnati D-IVA/TEZ/VNZ-i ohutusandmeid 67-l tsüstilise fibroosiga isikul vanuses 12 aastat kuni alla 18 aasta. Ohutusprofiil lastel ja täiskasvanud patsientidel on üldjuhul sarnane.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Uuringus 121-105 esines kohordis B1 Alyftreki kasutamisel tsüstilise fibroosiga 6- kuni alla 12-aastastel isikutel maksimaalset transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemist $> 8 \times \text{ULN}$, $> 5 \times \text{ULN}$ või $> 3 \times \text{ULN}$ vastavalt 0,0%, 1,3% ja 3,8%. Mitte ühelgi Alyftrekiga ravitud patsiendil ei kaasnenud transaminaaside aktiivsuse suurenemisega $> 3 \times \text{ULN}$ üldbilirubiini sisalduse suurenemist $> 2 \times \text{ULN}$ ja ükski neist ei katkestanud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi (vt lõik 4.4).

Lööve

Uuringus 121-105 6 aasta kuni alla 12 aasta vanuste patsientidega tekkis 4-l (5,1%) osalejal vähemalt 1 lööbenäht. Lööbenähud olid raskusastmelt kerged. Need lööbed ei põhjustanud ravi lõpetamist ega katkestamist.

Silmaläätse hägusus

Uuringus 121-105 6 aasta kuni alla 12 aasta vanuste patsientidega tekkis ühel (1,3%) tsüstilise fibroosiga isikul üks silmaläätse hägusus.

Muud erirühmad

D-IVA/TEZ/VNZ-i ohutusprofiil oli patsientide kõigis alarühmades üldjuhul sarnane, sealhulgas vanuse või soo järgi, ravigeelse forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu protsendi järgi eeldatavast (ppFEV₁) ja geograafiliste piirkondade järgi analüüsides.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alyftreki üleannustamise puhuks ei ole spetsiaalset antidooti saadaval. Üleannustamise raviks on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained; ATC-kood: R07AX33

Toimemehhanism

VNZ ja TEZ on *CFTR*-geeni (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*) parandajad, mis seonduvad *CFTR*-valgu eri piirkondadega ning millel on aditiivne toime *CFTR*-i valitud mutatsioonide (sh *F508del-CFTR*) rakkudes töötlemise ja transpordi hõlbustamisel, mille tulemusena rakupinnale jõudva *CFTR*-valgu kogus suureneb võrreldes kummagi molekuliga eraldi. D-IVA võimendab *CFTR*-valgu kanali avamise tõenäosust (ehk väravafunktsiooni) raku pinnal.

Tsüstilise fibroosiga inimestel suureneb VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA kombinatsiooni toime raku pinnal *CFTR*-i kogus ja paraneb selle funktsioon, mille tulemusena suureneb *CFTR*-i aktiivsus mõõdetuna nii *CFTR*-i vahendatava kloriidide transpordi *in vitro* kui ka higi kloriididesisalduse (*sweat chloride*, SwCl) järgi.

CFTR-i kloriidide transpordi analüüs Fischeri rottide kilpnäärme (*Fischer Rat Thyroid*, FRT) rakkudes, mis ekspresseerivad *CFTR*-i mutatsioone

D-IVA/TEZ/VNZ-i toime mutatsiooniga *CFTR*-valgu kloriidide transpordile määrati Ussingi kambris elektrofüsioloogia uuringutega, kasutades erinevate *CFTR*-mutatsioonide transfektsiooni FRT-rakuliinide paneeli. D-IVA/TEZ/VNZ suurendasid kloriidide transporti FRT-rakkudes, mis ekspresseerisid valitud *CFTR*-mutatsioone.

In vitro *CFTR*-i kloriidide transpordile avalduva ravivastuse läveks loeti algsest vähemalt 10%-list netosuurenemist, sest see prognoosib või eeldatavalt võib prognoosida kliinilist ravivastust. Üksikmutatsioonide puhul ei ole *CFTR*-vahendatud kloriidide transpordi *in vitro* netomuutuse suurus võrreldes algsega korrelatsioonis kliinilise ravivastuse ulatusega.

Tsüstilise fibroosi puhul põhjustab ühe *CFTR*-mutatsiooni esinemine, mis *in vitro* andmete põhjal reageerib D-IVA/TEZ/VNZ-ile FRT-rakkudes, tõenäoliselt kliinilise ravivastuse.

Tabelis 4 on loetletud *CFTR*-mutatsioonid, mis kuuluvad Alyftreki ravinäidustusse. Selles tabelis loetletud *CFTR*-mutatsioonide esinemist ei tohi kasutada tsüstilise fibroosi diagnoosi asemel ega ainukese määrajana ravimi väljakirjutamisel.

Tabel 4. <i>CFTR</i>-mutatsioonid, mis on kliiniliste ja/või <i>in vitro</i> andmete põhjal tuvastatud kui ravile D-IVA/TEZ/VNZ-iga alluvad				
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

Tabel 4. CFTR-mutatsioonid, mis on kliiniliste ja/või *in vitro* andmete põhjal tuvastatud kui ravile D-IVA/TEZ/VNZ-iga alluvad

3132T→G	E384K	H939R;H949L [‡]	P1013L	S18I
3141del9	E403D [#]	H954P	P1021L	S18N
3143del9	E474K	I1023R	P1021T	S308P
314del9	E527G	I105N	P111L	S341P
3195del6	E56K [#]	I1139V [#]	P1372T	S364P
3199del6	E588V [#]	I1203V	P140S	S434P
3272-26A→G [†]	E60K [#]	I1234L	P205S [#]	S492F
3331del6	E822K [#]	I1234Vdel6aa	P439S	S50P
3410T→C	E831X [†]	I125T	P499A	S519G
3523A→G	E92K [#]	I1269N [#]	P574H	S531P
3601A→C	F1016S [#]	I1366N [#]	P5L [#]	S549I
3761T→G	F1052V [#]	I1366T	P67L [#]	S549N*
3791C/T	F1074L [#]	I1398S	P750L	S549R*
3849+10kbC→T [†]	F1078S	I148L	P798S	S557F
3850G→A	F1099L [#]	I148N	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148T;H609R [‡]	P99L	S589N [#]
4193T→G	F191V [#]	I175V [#]	Q1012P	S624R
546insCTA [#]	F200I	I331N	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del [#]	I336K*	Q1209P	S737F [#]
711+3A→G [†]	F311L [#]	I336L	Q1291H	S821G
A1006E [#]	F312del	I444S	Q1291R [#]	S898R
A1025D	F433L	I497S	Q1313K	S912L [#]
A1067P	F508C;S1251N ^{‡#}	I502T*	Q1352H	S912L;G1244V [‡]
A1067T [#]	F508del*	I506L	Q151K	S912T
A1067V	F508del;R1438W [‡]	I506T	Q179K	S945L*
A107G		I506V	Q237E [#]	S955P
A1081V	F575Y [#]	I506V;D1168G [‡]	Q237H [#]	S977F [#]
A1087P	F587I	I521S	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A120T [#]	F587L	I530N	Q30P	T1036N [#]
A1319E	F693L(TTG)	I556V	Q359K/T360K [‡]	T1057R
A1374D	F87L	I586V	Q359R [#]	T1086A
A141D	F932S	I601F [#]	Q372H	T1086I
A1466S	G1047D	I601T	Q452P	T1246I
A155P	G1047R	I618N	Q493L	T1299I
A234D [#]	G1061R	I618T [#]	Q493R	T1299K
A234V	G1069R [#]	I86M	Q552P	T164P
A238V	G1123R	I980K [#]	Q98P	T338I [#]
A309D	G1173S	K1060T [#]	Q98R [#]	T351I
A349V [#]	G1237V	K162E	R1048G	T351S
A357T	G1244E*	K464E	R1066C	T351S;R851L [‡]
A455E*	G1244R	K464N	R1066G	T388M
A455V	G1247R	K522E	R1066H*	T465I
A457T	G1249E	K522Q	R1066L	T465N
A462P	G1249R [#]	K951E	R1066M	T501A
A46D	G1265V	L1011S	R1070P	T582S
A534E	G126D [#]	L102R	R1070Q [#]	T604I
A554E [#]	G1298V	L102R;F1016S [‡]	R1070W [#]	T908N
A559T	G1349D [#]	L1065P	R1162Q	T990I
A559V	G149R	L1065R	R117C	V1008D
A561E	G149R;G576A;R	L1077P*	R117C;G576A;R	V1010D
A566D	668C [‡]	L1227S	668C [‡]	V1153E [#]
A613T	G178E [#]	L1324P [#]	R117G [#]	V11I
A62P	G178R [#]	L1335P [#]	R117H	V1240G [#]
A72D	G194R [#]	L137P	R117L [#]	V1293G [#]
A872E	G194V [#]	L137R	R117L;L997F [‡]	V1293I

Tabel 4. CFTR-mutatsioonid, mis on kliiniliste ja/või *in vitro* andmete põhjal tuvastatud kui ravile D-IVA/TEZ/VNZ-iga alluvad

c.1367_1369dup TTG	G213E	L1388P	R117P [#]	V1415F
C225R	G213E;R668C [‡]	L1480P [#]	R1239S	V201M [#]
C491R	G213V	L159S	R1283G	V232A
C590Y	G226R	L15P [#]	R1283M [#]	V232D [#]
C866Y	G239R	L15P;L1253F [‡]	R1283S [#]	V317A
D110E [#]	G253R	L165S	R1438W	V322M
D110H [#]	G27E	L167R	R248K	V392G
D110N	G27R	L206W [*]	R258G [#]	V456A
D1152A	G314E [#]	L210P	R297Q	V456F
D1152H [*]	G314R	L293P	R31L [#]	V520F
D1270N [#]	G424S	L327P	R334L [#]	V520I
D1270Y	G437D	L32P	R334Q [#]	V562I;A1006E [‡]
D1312G	G451V	L333F	R347H [#]	V562L
D1377H	G461R	L333H	R347L [#]	V591A
D1445N	G461V	L346P [#]	R347P [*]	V603F
D192G [#]	G463V	L441P	R352Q [*]	V920L
D192N	G480C	L453S	R352W [#]	V920M
D373N	G480D	L467F	R516G	V93D
D426N	G480S	L558F	R516S	W1098C [*]
D443Y [#]	G500D	L594P	R553Q [#]	W1282G
D443Y;G576A;R 668C [‡] #	G545R	L610S	R555G	W1282R [*]
D513G	G551A	L619S	R560S	W202C
D529G	G551D [*]	L633P	R560T	W361R
D565G	G551R	L636P	R600S	W496R
D567N	G551S [#]	L88S	R709Q	Y1014C [#]
D572N	G576A;R668C [‡] #	L927P	R74Q [#]	Y1032C [#]
D579G [#]	G576A;S1359Y [‡]	L967F;L1096R [‡]	R74Q;R297Q [‡]	Y1032N
D58H	G622D [#]	L973F	R74Q;V201M;D	Y1073C
D58V	G622V	M1101K [*]	1270N [‡]	Y1092H
D614G [#]	G628A	M1101R	R74W [#]	Y109C
D651H	G628R	M1137R	R74W;D1270N [‡] #	Y109H
D651N	G85E [*]	M1137V	R74W;R1070W;	Y109N [#]
D806G	G85V	M1210K	D1270N [‡]	Y122C
D924N [#]	G91R	M150K	R74W;S945L [‡]	Y1381H
D979A	G930E	M150R	R74W;V201M [‡] #	Y161C
D979V [#]	G970D [#]	M152L	R74W;V201M;D	Y161D
D985H	G970S	M152V [#]	1270N [‡] #	Y161S [#]
D985Y	G970V	M265R [#]	R74W;V201M;L	Y301C
D993A	H1054D [*]	M348K	997F [‡]	Y517C
D993G	H1079P	M394L	R751L [#]	Y563N [*]
D993Y	H1085P	M469V	R75L	Y569C
E1104K	H1085R	M498I	R75Q;L1065P [‡]	Y89C
E1104V	H1375N	M952I [#]	R75Q;N1088D [‡]	Y913C
E1126K	H1375P [#]	M952T [#]	R75Q;S549N [‡]	Y913S
E116K [#]	H139L	M961L	R792G [#]	Y919C
	H139R		R792Q	
	H146R		R810G	
			R851L	
			R933G [#]	
			S1045Y	
			S108F	

On tsüstilise fibroosiga inimesi, kellel on kaks haruldast, mitte-*F508del* CFTR-mutatsiooni, mida ei ole tabelis 4 loetletud. Eeldusel, et nad ei kannu kahte I klassi (null) mutatsiooni (mutatsioonid, mis teadaolevalt ei tooda CFTR-valku) (vt lõik 4.1), võivad nad ravile reageerida. Nendel juhtudel võib

Tabel 4. CFTR-mutatsioonid, mis on kliiniliste ja/või *in vitro* andmete põhjal tuvastatud kui ravile D-IVA/TEZ/VNZ-iga alluvad

Alyftreki kasutamist kaaluda, kui arst leiab, et võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid, ja seda hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Tsüstilise fibroosi individuaalne diagnoosimine peab põhinema diagnostilistel suunistel ja kliinilisel hinnangul, kuna sama genotüübiga patsientide fenotüüp varieerub märkimisväärselt.

* Kliiniliste andmetega toetatud mutatsioonid.

† Mitte-kanoonilised splaissimuutused, mille efektiivsus on ekstrapoleeritud teiste CFTR-modulaatorite kliiniliste andmete põhjal, sest need mutatsioonid ei ole FRT-analüüsiga käsitletavad.

‡ Kompleks-/liitmutatsioonid, mille puhul CFTR-geeni ühes alleelis on mitu mutatsiooni; need ei sõltu mutatsioonide olemasolust teisest alleelst.

¶ N1303K on ekstrapoleeritud IVA/TEZ/ELX-i kliiniliste andmete põhjal koos IVA-ga ja seda toetavad inimese bronhiaalepiteeli (HBE) analüüside andmed.

Mutatsioonid on ekstrapoleeritud FRT andmetest TEZ/IVA-ga või IVA monoteraapiaga, mille puhul positiivne vastus viitab kliinilisele ravivastusele.

Märkuseta mutatsioonid on lisatud FRT-analüüsi põhjal D-IVA/TEZ/VNZ-iga, mille puhul positiivne vastus viitab kliinilisele ravivastusele.

Farmakodünaamilised toimed

Toimed higi kloriididesisaldusele

Uuringus 121-102 (tsüstilise fibroosiga isikud, kes olid heterosügootsed *F508del*-i suhtes ja CFTR-mutatsiooniga, mis prognoosib kas CFTR-valgu mitteprodutseerimist või CFTR-valgu tekkimist, mis ei transpordi kloriide ega reageeri teistele CFTR-i modulaatoritele (IVA ja TEZ/IVA) *in vitro* oli D-IVA/TEZ/VNZ-iga saadava ravi erinevus IVA/TEZ/ELX-iga võrreldes higi kloriididesisalduse keskmise absoluutse muutusena algsest 24. nädalaks -8,4 mmol/l (95% usaldusvahemik: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

Uuringus 121-103 (tsüstilise fibroosiga isikud, kes olid homosügootsed *F508del*-mutatsiooni suhtes, heterosügootsed *F508del*-mutatsiooni suhtes ja kas väravade defektiga või jääkaktiivsusega või vähemalt ühe IVA/TEZ/ELX-ile reageeriva mutatsiooniga ilma *F508del*-mutatsioonita) oli D-IVA/TEZ/VNZ-iga saadava ravi erinevus IVA/TEZ/ELX-iga võrreldes higi kloriididesisalduse keskmise absoluutse muutusena algsest 24. nädalaks -2,8 mmol/l (95% usaldusvahemik: -4,7; -0,9; $P = 0,0034$).

Uuringu 121-105 kohordis B1 (tsüstilise fibroosiga isikud vanuses 6 aastast kuni alla 12 aasta vanuseni, vähemalt ühe mutatsiooniga, mis allub ravile IVA/TEZ/ELX-iga) oli higi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus algsest 24. nädalaks -8,6 mmol/l (95% usaldusvahemik: -11,0; -6,3).

Kardiovaskulaarsed toimed

Mõju QT-intervallile

Kontsentratsioonidel, mis olid kuni 6 korda suuremad VNZ-i maksimaalse soovitatava annusega saavutatavatest kontsentratsioonidest ja kuni 3 korda suuremad TEZ-i ja D-IVA maksimaalse soovitatava annusega saavutatavatest kontsentratsioonidest, ei pikenenud tervetel uuringus osalejatel QT/QTc-intervall kliiniliselt olulisel määral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

D-IVA/TEZ/VNZ-i efektiivsust tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel isikutel hinnati kahes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, IVA/TEZ/ELX-i kontrollrühmaga uuringus (uuringud 121-102 ja 121-103). D-IVA/TEZ/VNZ-i farmakokineetilist profiili, ohutust ja efektiivsust tsüstilise

fibroosiga 6 aasta kuni alla 12 aasta vanustel isikutel tõestati D-IVA/TEZ/VNZ-i uuringutega tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel isikutel (uuringud 121-102 ja 121-103) ning täiendavate andmetega avatud III faasi uuringust (uuringu 121-105 kohort B1).

Uuringud 121-102 ja 121-103

Uuring 121-102 oli 52-nädalane randomiseeritud, topeltpime, IVA/TEZ/ELX-i kontrollrühmaga uuring tsüstilise fibroosiga isikutel, kes olid heterosügootsed *F508del*-mutatsiooni suhtes ja *CFTR*-mutatsiooniga, mis prognoosib kas *CFTR*-valgu mitteprodutseerimist või *CFTR*-valgu tekkimist, mis ei transpordi kloriide ega reageeri teistele *CFTR*-i modulaatoritele (IVA ja TEZ/IVA) *in vitro*. Kokku 398-le tsüstilise fibroosiga isikule, kes olid 12-aastased ja vanemad, manustati 4-nädalasel sissejuhataval perioodil IVA-t/TEZ-i/ELX-i ning nad randomiseeriti seejärel rühmadesse, kellel manustati 52-nädalasel raviperioodil kas D-IVA/TEZ/VNZ-i või IVA-t/TEZ-i/ELX-i. Keskmine vanus oli 30,8 aastat (vahemik: 12,2 aastat, 71,6 aastat; 14,3% alla 18 aasta vanused) ning 41% olid naissoost ja 59% meessoost. Pärast 4-nädalast sissejuhatavat perioodi oli algne keskmine ppFEV₁ 67,1 protsendipunkti (vahemik: 28,0; 108,6), algne keskmine CFQ-R-i RD-skoor oli 84,4 (vahemik: 22,2; 100) ja algne keskmine higi kloriididesisaldus 53,9 mmol/l (vahemik: 10,0 mmol/l; 113,5 mmol/l).

Uuring 121-103 oli 52-nädalane, randomiseeritud, topeltpime IVA/TEZ/ELX-i kontrollrühmaga uuring tsüstilise fibroosiga isikutel, kellel oli üks järgmistest genotüüpidest: homosügootsed *F508del*-mutatsiooni suhtes, heterosügootsed *F508del*-mutatsiooni suhtes ja kas väravadefektiga või jääkaktiivsusega mutatsiooniga või vähemalt ühe IVA/TEZ/ELX-ile reageeriva mutatsiooniga ilma *F508del*-mutatsioonita. Kokku 573-le tsüstilise fibroosiga isikule, kes olid 12-aastased ja vanemad, manustati 4-nädalasel sissejuhataval perioodil IVA/TEZ/ELX-i ning nad randomiseeriti seejärel rühmadesse, kellele manustati 52-nädalasel raviperioodil kas D-IVA/TEZ/VNZ-i või IVA/TEZ/ELX-i. Keskmine vanus oli 33,7 aastat (vahemik: 12,2 aastat, 71,2 aastat; 13,8% alla 18 aasta vanused) ning 48,9% olid naissoost ja 51,1% meessoost. Pärast 4-nädalast sissejuhatavat perioodi oli algne keskmine ppFEV₁ 66,8 protsendipunkti (vahemik: 36,4; 112,5), algne keskmine CFQ-R-i RD-skoor oli 85,7 (vahemik: 27,8; 100) ja algne keskmine higi kloriididesisaldus 42,8 mmol/l (vahemik: 10,0 mmol/l; 113,3 mmol/l).

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks mittehalvemus ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse suhtes algsest 24. nädalaks. Peamise teisese tulemusnäitajana hinnati paremust higi kloriididesisalduse keskmise absoluutse muutuse suhtes algsest 24. nädalaks.

Uuringute 121-102 ja 121-103 põhilised efektiivsustulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Efektiivsuse analüüsid uuringutes 121-102 ja 121-103					
Analüüs*	Statistiline näitaja	Uuring 121-102		Uuring 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Esmane					
Algne ppFEV ₁ (protsendipunktide s)	Keskmine (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
ppFEV ₁ keskmine absoluutne muutus algsest 24. nädalaks (protsendipunktide s)	n	187	193	268	276
	Vähimruutude keskmine (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Vähimruutude keskmiste vahe, 95% CI	0,2 (−0,7; 1,1)		0,2 (−0,5; 0,9)	
	Mittehalvemuse P-väärtus (1-poolne)†	< 0,0001		< 0,0001	

Tabel 5. Efektiivsuse analüüsid uuringutes 121-102 ja 121-103					
Analüüs*	Statistiline näitaja	Uuring 121-102		Uuring 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Peamised teisedes					
Algne SwCl (mmol/l)	Keskmine (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
SwCl-i absoluutne muutus algsest 24. nädalaks (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Vähimruutude keskmine (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Vähimruutude keskmiste vahe, 95% CI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P-väärtus (2-poolne)	< 0,0001		0,0034	
Muud teisedes [§]					
Kopsunähtude ägenemiste arv 52. nädalaks	Juhtude arv	67	90	86	79
	Juhtude määr aastas	0,32	0,42	0,29	0,26
	Määrade vahe, 95% CI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
CFQ-R-i RD-skoori absoluutne muutus algsest 24. nädalaks (punktid)	n	186	192	268	270
	Vähimruutude keskmine (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Vähimruutude keskmiste vahe, 95% CI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : eeldatav forseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; CI: usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>); SD: standardhälve (<i>standard deviation</i>); SE: standardviga (<i>standard error</i>); CFQ-R RD: tsüstilise fibroosi muudetud küsimustik (respiratoorne valdkond) (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (<i>respiratory domain</i>)); SwCl: higi kloriididesisaldus					
Märkus. Analüüsid põhinesid täielikul analüüsikogumil. Täielikku analüüsikogumit määratleti kõigi randomiseeritud uuringus osalejatena, kellel oli nõutav <i>CFTR</i> -i alleeli mutatsioon ja kes said vähemalt 1 annuse uuringuravimit.					
* 4-nädalane sissejuhatav periood IVA/TEZ/ELX-iga ravieagsete algnäitajate kindlaksmääramiseks.					
† Eelnevalt kindlaksmääratud mittehalevuse piir oli -3,0 protsendipunkti.					
§ Mitmesuse suhtes korrigeerimata.					

Uuringutes 121-102 ja 121-103 püsisid algsega võrreldes 24. nädalaks saavutatud ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus ja higi kloriididesisalduse absoluutne muutus 52. nädalani.

Uuring 121-105

Uuring 121-105 oli avatud uuring tsüstilise fibroosiga isikutel, kellel oli vähemalt üks ravile IVA/TEZ/ELX-iga alluv mutatsioon. Kohordis B1 hinnati D-IVA/TEZ/VNZ-i ohutust, talutavust ja efektiivsust 24-nädalasel raviperioodil kokku 78-l tsüstilise fibroosiga isikul vanuses 6 aastat kuni alla 12 aastani (keskmine vanus 9,1 aastat (vahemik: 6,2 aastat kuni 12,0 aastat), 43,6% olid naissoost, 56,4% meessoost). Kohordis B1 said algselt kõik osalejad ravi IVA/TEZ/ELX-iga. Algse ravi ajal IVA/TEZ/ELX-iga oli keskmine ppFEV₁ 99,7 protsendipunkti (vahemik: 29,3; 146,0), algne keskmine CFQ-R-i RD-skoor oli 84,8 (vahemik: 16,7; 100) ja algne keskmine higi kloriididesisaldus 40,4 mmol/l (vahemik: 11,5 mmol/l; 109,5 mmol/l).

Uuringu 121-105 kohordis B1 olid esmased tulemusnäitajad ohutus ja talutavus. Efektiivsuse tulemusnäitajad olid ppFEV₁ absoluutne muutus, higi kloriididesisalduse absoluutne muutus, CFQ-R-i RD-skoori absoluutne muutus ja kopsunähtude ägenemiste (PEx) arv 24. nädalaks.

Efektiivsustulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Efektiivsuse analüüsid, uuring 121-105 (kohort B1)		
Analüüs	Statistiline näitaja	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Teised efektiivsuse näitajad		
Algne ppFEV ₁	Keskmine (SD)	99,7 (15,1)
Algne SwCl	Keskmine (SD)	40,4 (20,9)
ppFEV ₁ absoluutne muutus algsest 24. nädalaks (protsendipunktides)	Vähimruutude keskmine (95% CI)	0,0 (-2,0; 1,9)
SwCl-i absoluutne muutus algsest 24. nädalaks (mmol/l)	Vähimruutude keskmine (95% CI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
CFQ-R-i RD-skoori absoluutne muutus 24. nädalaks algtasemega võrreldes (punktides)	Vähimruutude keskmine (95% CI)	3,9 (1,5; 6,3)
Kopsunähtude ägenemiste arv 24. nädalaks	Juhtude määr aastas	0,15
CI: usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>); ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; SD: standardhälve (<i>standard deviation</i>); CFQ-R: tsüstilise fibroosi muudetud küsimustik (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised).		

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada D-IVA/TEZ/VNZ-iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsüstilise fibroosi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA farmakokineetika tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel ja tsüstilise fibroosiga isikutel on sarnane. Pärast D-IVA/TEZ/VNZ-i üks kord ööpäevas manustamise alustamist saavutavad plasmakontsentratsioonid tasakaalukontsentratsiooni VNZ-i puhul 20 päevaga, TEZ-i puhul 8 päevaga ja D-IVA puhul 8 päevaga.

Pärast D-IVA/TEZ/VNZ-i annustamist tasakaalukontsentratsioonini on akumulatsiooni suhe AUC põhjal VNZ-i puhul ligikaudu 6,09, TEZ-i puhul 1,92 ja D-IVA puhul 1,74. D-IVA/TEZ/VNZ-i põhilised farmakokineetilised parameetrid tasakaalukontsentratsioonil tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel isikutel on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA keskmised (SD) farmakokineetilised parameetrid tasakaalukontsentratsioonil tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel isikutel			
Annus	Toimeaine	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: standardhälve (<i>standard deviation</i>); C _{max} : maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; AUC _{0-24h} : kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala tasakaalukontsentratsioonil.			

Imendumine

VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA imendumisaja mediaan (vahemik) maksimaalse kontsentratsiooni (t_{max}) saavutamiseni on vastavalt ligikaudu 7,80 tundi (3,70 kuni 11,9 tundi), 1,60 tundi (1,40 kuni 1,70 tundi) ja 3,7 tundi (2,7 kuni 11,4 tundi).

VNZ-i kontsentratsioon (AUC) suureneb koos rasva sisaldava toiduga manustamisel 4- kuni 6-kordselt võrreldes tühja kõhuga manustamisega. D-IVA kontsentratsioon suurenes manustamisel koos

rasva sisaldava toiduga ligikaudu 3- kuni 4-kordselt võrreldes tühja kõhuga manustamisega, kuid TEZ-i kontsentratsiooni tõi kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud (vt lõik 4.2).

Jaotumine

VNZ ja D-IVA seonduvad > 99% ulatuses plasmavalkudega, eelkõige albumiini ja alfa-1-happe glükoproteiiniga. TEZ seondub ligikaudu 99% ulatuses plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga.

Pärast D-IVA/TEZ/VNZ-i suukaudset manustamist oli VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA keskmine näiline jaotusruumala (standardhälve) vastavalt 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) ja 157 l (47,3). VNZ, TEZ ega D-IVA ei jaotu esmajärjekorras inimese vere punalibledesse.

Biotransformatsioon

VNZ metaboliseerub inimkehas ulatuslikult, põhiliselt CYP3A4/5 toimel. VNZ-il ei ole vereringes olulisi metaboliite.

TEZ metaboliseerub inimkehas ulatuslikult, põhiliselt CYP3A4/5 toimel. Pärast ¹⁴C-TEZ-i ühekordse 100 mg annuse suukaudset manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele olid TEZ-i kolm põhilist metaboliiti inimese vereringes M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ. M1-TEZ sarnaneb toimetugevuselt TEZ-ile ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M2-TEZ on farmakoloogiliselt palju vähem aktiivne kui TEZ või M1-TEZ, ning M5-TEZ-i farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta. Veel üks vähemtähtis vereringes leiduv metaboliit M3-TEZ moodustub TEZ-i otsese glükuronisatsiooni teel.

D-IVA metaboliseerub eelkõige CYP3A4/5 toimel, moodustades kaks tähtsamat ringlevat metaboliiti, M1-D-IVA ja M6-D-IVA. M1-D-IVA toimetugevus moodustab ligikaudu viiendiku D-IVA toimetugevusest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6-D-IVA-t farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

Eritumine

Pärast D-IVA/TEZ/VNZ-i suukaudset manustamist olid VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA näilise kliirensi väärtused vastavalt 1,18 (0,455) l/h, 0,937 (0,338) l/h ja 6,52 (2,77) l/h. Pärast D-IVA/TEZ/VNZ-i fikseeritud annuste kombinatsiooniga tablettide manustamist olid VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA keskmised (standardhälve) lõplikud poolväärtusajad vastavalt ligikaudu 54,0 (10,1) tundi, 92,4 (23,1) tundi ja 17,3 (2,67) tundi. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on pärast D-IVA/TEZ/VNZ-i fikseeritud annuste kombinatsiooniga tablettide manustamist tsüstilise fibroosiga isikutele VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA keskmised (standardhälve) tegelikud poolväärtusajad vastavalt ligikaudu 92,8 (30,2) tundi, 22,5 (5,85) tundi ja 19,2 (8,71) tundi.

Eritumine

Pärast ainult ¹⁴C-VNZ-i suukaudset manustamist eritus enamus radioaktiivsusest (91,6%) väljaheitega, eelkõige metaboliitidena.

Pärast ainult ¹⁴C-TEZ-i suukaudset manustamist eritus enamus annusest (72%) väljaheitega (muutumatul kujul või M2-TEZ-ina) ja ligikaudu 14% eritus uriiniga (põhiliselt M2-TEZ), keskmiselt eritus kuni 26 päeva jooksul pärast annust kokku 86%.

Prekliiniliste andmete kohaselt eritub enamus ¹⁴C-D-IVA-st väljaheitega. D-IVA põhilised eritunud metaboliidid olid M1-D-IVA ja M6-D-IVA. Arvestades sarnast struktuuri (deuteeritud isotopoloog) ja mittekliinilisi andmeid, on D-IVA eritumine inimesel eeldatavalt sarnane IVA eritumisega.

Pärast ¹⁴C-IVA suukaudset ainsa ravimina manustamist eritus enamus IVA-st (87,8%) pärast metaboolset konversiooni väljaheitega. Uriiniga eritus IVA-t ja selle metaboliite minimaalselt (uriiniga eritus ainult 6,6% IVA-st).

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) uuringus osalejatel ei ole D-IVA/TEZ/VNZ-i kasutamist uuritud. Pärast D-IVA/TEZ/VNZ-i ühekordse annuse manustamist mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatele oli VNZ-i üldkontsentratsioon ligikaudu 30% väiksem, TEZ-i üldkontsentratsioon oli ligikaudu võrreldav ja D-IVA üldkontsentratsioon ligikaudu 20% väiksem võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega.

Neerukahjustus

VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA-t eritub uriiniga vähesel määral (vt „Eritumine“).

VNZ-i kasutamist ainsa ravimina või kombinatsioonis TEZ-i ja D-IVA-ga ei ole raske neerukahjustusega (eGFR vähem kui 30 ml/min) tsüstilise fibroosiga isikutel ega lõppstaadiumis neeruhaigusega tsüstilise fibroosiga isikutel uuritud. Populatsiooni farmakokineetika (FK) analüüsi põhjal on VNZ-i kontsentratsioonid kerge ($N = 126$; eGFR 60 kuni vähem kui 90 ml/min/1,73 m²) ja mõõduka neerukahjustusega ($N = 2$; eGFR 30 kuni vähem kui 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel ja normaalse neerufunktsiooniga ($N = 580$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² või rohkem) patsientidel sarnased.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal olid TEZ-i kontsentratsioonid kerge ($N = 172$; eGFR 60 kuni vähem kui 90 ml/min/1,73 m²) ja mõõduka neerukahjustusega ($N = 8$; eGFR 30 kuni vähem kui 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel ja normaalse neerufunktsiooniga ($N = 637$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² või rohkem) patsientidel sarnased.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal olid D-IVA kontsentratsioonid kerge ($N = 132$; eGFR 60 kuni vähem kui 90 ml/min/1,73 m²) ja mõõduka neerukahjustusega ($N = 2$; eGFR 30 kuni vähem kui 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel ja normaalse neerufunktsiooniga ($N = 577$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² või rohkem) patsientidel sarnased (vt lõik 4.2).

Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal valgenahaliste ($n = 664$) ja mittevalgenahaliste ($n = 44$) isikutega ei olnud rassist VNZ-i kontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju. Mittevalgenahaliste seas oli 9 mustanahalist või afroameeriklast, 7 asiaati, 7 segarassist isikut, 2 indiaanlast või Alaska põliselanikku, 2 muu etnilise taustaga isikut ja 17 isiku kohta andmed puudusid.

Väga piiratud populatsiooni farmakokineetika andmed näitavad TEZ-i kontsentratsioonide võrreldavust valgenahalistel ($N = 652$) ja mittevalgenahalistel ($N = 8$) isikutel. Mittevalgenahaliste seas oli 5 mustanahalist või afroameeriklast ja 3 Havai või muude Vaikse ookeani saarte põliselanikku.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal valgenahaliste ($n = 670$) ja mittevalgenahaliste ($n = 41$) isikutega ei olnud rassist D-IVA farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju. Mittevalgenahaliste seas oli 18 mustanahalist või afroameeriklast, 2 asiaati, 3 segarassist isikut, 1 muu etnilise taustaga isik ja 17 isiku kohta andmed puudusid.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal VNZ-i (433 meest ja 275 naist), TEZ-i ja D-IVA kontsentratsioonides meeste ja naiste vahel kliiniliselt olulisi erinevusi ei ole.

Eakad

D-IVA/TEZ/VNZ-i kliinilistes uuringutes osales kaks 65-aastast ja vanemat tsüstilise fibroosiga patsienti. See arv ei ole piisav, et saaks kindlaks määrata, kas nende patsientide ravivastus erineb ravivastusest noorematel tsüstilise fibroosiga isikutel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tsüstilise fibroosiga 6 aasta kuni alla 18 aasta vanused lapsed

III faasi uuringutes populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemusena saadud VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA kontsentratsioonid on esitatud vanuserühmade järgi tabelis 8. VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA kontsentratsioonid 6 aasta kuni alla 18 aasta vanustel on tsüstilise fibroosiga täiskasvanutel täheldatud vahemikus.

Tabel 8. Vansakaftoori, tesakaftoori ja deutivakaftoori keskmised (SD) kontsentratsioonid vanuserühmade järgi						
Vanuserühm	Kehakaal	Annus	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 kuni < 12 aastat	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg qd/ TEZ 60 mg qd/ D-IVA 150 mg qd	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 kuni < 18 aastat	– (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 aastat	– (N = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: standardhälve (<i>standard deviation</i>); AUC _{0-24h} : kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala tasakaalukontsentratsioonil; qd: üks kord ööpäevas.						

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Vansakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus ja tiinus

VNZ ei olnud teratogeenne rottidel annuses 10 mg/kg ööpäevas ja küülikutel annuses 40 mg/kg ööpäevas (VNZ-i AUC põhjal vastavalt ligikaudu 30 ja 22 korda suurem kui inimesele soovitatav maksimaalne annus).

VNZ-i suukaudsed annused isasrottidele kuni 12,5 mg/kg ööpäevas ja emasrottidele 10 mg/kg ööpäevas (VNZ-i AUC põhjal vastavalt isasloomadel ligikaudu 19 korda ja emasloomadel 30 korda suurem kui inimesele soovitatav maksimaalne annus) ei mõjutanud fertiilsust ja varast embrüonaalset arengut. Tiinetel rottidel läbis VNZ platsentaarbarjääri.

Tesakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Tiinetel rottidel läbis TEZ platsentaarbarjääri.

Noorloomade toksilisuse uuringutes rottidel, kes puutusid ravimiga kokku 7. kuni 35. sünnijärgsel päeval, ilmnisid suurem ja surmalähedane seisund isegi väikeste annuste puhul. Leiud olid seotud annusega ja üldiselt raskemad, kui tesakaftoori manustamist alustati varakult sünnijärgsel perioodil.

Rottide kokkupuutel ravimiga 21. kuni 49. sünnijärgsel päeval ei ilmnenud toksilisust suurima annuse puhul, mis oli ligikaudu kaks korda suurem kui inimesele kavandatud kontsentratsioon. Tesakaftoor ja selle metaboliit M1-TEZ on P-glükoproteiini substraadid. Nooremate rottide väiksem P-glükoproteiini aktiivsus ajus põhjustas tesakaftoori ja M1-TEZ-i suuremat kontsentratsiooni ajus. Need leiud ei ole tõenäoliselt asjakohased näidustusega 6-aastaste ja vanemate laste puhul, kellel P-glükoproteiini ekspressiooni tase on samaväärne täiskasvanutel täheldatuga.

Fertiilsus ja tiinus

TEZ-i suukaudsed annused isasrottidele kuni 200 mg/kg ööpäevas ja emasrottidele 100 mg/kg ööpäevas (TEZ-i AUC põhjal vastavalt isasloomadel ligikaudu 3 korda ja emasloomadel 3 korda suurem kui inimesele soovitatav maksimaalne annus) ei mõjutanud fertiilsust ja varast embrüonaalset arengut.

Deutivakaftoor

D-IVA on IVA deuteeritud isotopoloog ning nende toksilisusprofiilide vaheline seos on kindlaks tehtud 13-nädalases toksilisuse uuringus rottidel. D-IVA puhul ei tehtud täiendavaid toksilisuse uuringuid, kuna IVA uuringutest saadud toksilisuse andmeid peetakse piisavaks, et näidata D-IVA toksilisuse profiili.

Nagu IVA puhul, ei ole farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Fertiilsus ja tiinus (IVA)

Fertiilsusega seotud leidude puhul oli täheldatava kahjuliku toimeta annus (NOAEL) isasrottidel 100 mg/kg ööpäevas (IVA ja selle metaboliitide summeeritud AUC põhjal 8 korda suurem kui inimesele soovitatav maksimaalne annus) ja emasrottidel 100 mg/kg ööpäevas (IVA ja selle metaboliitide summeeritud AUC põhjal 5 korda suurem kui inimesele soovitatav maksimaalne annus).

Pre- ja postnataalses uuringus vähendas IVA elulemuse ja laktatsiooni indekseid ja põhjustas järglaste kehamaasi vähenemist. Järglaste elujõulisuse ja kasvuga seotud täheldatava kahjuliku toimeta kontsentratsioon on ligikaudu 5 korda suurem kui IVA ja selle metaboliitide süsteemne kontsentratsioon täiskasvanud inimesel inimesele soovitatava maksimaalse annusega. Tiinetel rottidel ja küülikutel läbis IVA platsentaarbarjääri.

Noorloomad

Noorrottidel, kellele manustati 7. sünnijärgsest päevast kuni 35. päevani IVA-t annuses 10 mg/kg ja rohkem ööpäevas (IVA ja selle metaboliitide süsteemse kontsentratsiooni põhjal 0,3-kordses inimesele soovitatavas maksimaalses annuses), täheldati katarakte. Seda ei ole täheldatud emasrottide loodetel pärast IVA manustamist tiinuse 7. päevast kuni 17. päevani, rotipoegadel, kes puutusid IVA-ga teatud määral kokku emapiima kaudu kuni 20. sünnijärgse päevani, 7-nädalastel rottidel ega IVA-ga ravitud 3,5...5 kuu vanustel koertel. Nende leidude võimalik tähtsus inimesele ei ole teada (vt lõik 4.4).

Deutivakaftoor/tesakaftoor/vansakaftoor

VNZ-i, TEZ-i ja D-IVA koosmanustamise korduvtoksisuse uuringutes rottidega selle kombinatsiooni potentsiaalse aditiivse ja/või sünergilise toksilisuse hindamiseks ootamatuid toksilisusi ega koostoimeid ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Naatriumkroskarmelloos (E468)
Hüpromelloos (E464)
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Magneesiumstearaat (E470b)
Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
Naatriumlaurüülsulfaat (E487)

Tableti õhuke polümeerikate

Karmiin (E120)
Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)
Hüdoksüpropüütselluloos (E463)
Hüpromelloos (E464)
Punane raudoksiid (E172)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kuumvormitud blister, mis koosneb PCTFE-kilest (polüklorotrifluoroetüleen), mis on lamineeritud PVC-kilele (polüetüleenkloriid) ja suletud alumiiniumfooliumist kattega.

Pakendi suurused

Deutivakaftoor 125 mg / tesakaftoor 50 mg / vansakaftoor 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alyftreki pakendis on 56 tabletti (4 blistrit, igas 14 tabletti)

Deutivakaftoor 50 mg / tesakaftoor 20 mg / vansakaftoor 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alyftreki pakendis on 84 tabletti (4 blistrit, igas 21 tabletti)

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu/en>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ühendkuningriik

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring (VX24-121-107): deutivakaftoori/tesakaftoori/vansakaftoori efektiivsuse ja ohutuse täiendavaks iseloostamiseks tsüstilise fibroosi ravis 6-aastastel ja vanematel isikutel, kellel on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (CFTR) vähemalt üks mitte-I klassi mutatsioon, sealhulgas isikutel, kellel on kaks mitte- <i>F508del</i> mutatsiooni (nt <i>N1303K</i>, mitte-kanooniline splaissimuutus, ja FRT- andmetega toetatud mutatsioonid), peab müügiloa hoidja kokkulepitud uuringuplaani järgi läbi viima patsiendiregistri andmetel põhineva mittesekkuva uuringu ja esitama selle tulemused.	Lõplik kliinilise uuringu aruanne detsember 2030

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg deutivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ning 10 mg-le vansakaftoorile vastavas koguses vansakaftoorkaltsiumdihüdraati.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Võtke kaks tabletti üks kord ööpäevas

Avage

Sulgemiseks vajutage lapats alla

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1943/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletid
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg deutivakaftoori, 20 mg tesakaftoori ning 4 mg-le vansakaftoorile vastavas koguses vansakaftoorkaltsiumdihüdraati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

84 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Tabletid tuleb tervelt alla neelata.

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Võtke kolm tabletti üks kord ööpäevas

Avage

Sulgemiseks vajutage lapats alla

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1943/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletid
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deutivakaftoor/tesakaftoor/vansakaftoor
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Alyftrek ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Alyftreki võtmist
3. Kuidas Alyftreki võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Alyftreki säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Alyftrek ja milleks seda kasutatakse

Alyftrek on tablett, mis sisaldab kolme toimeainet: deutivakaftoor, tesakaftoor ja vansakaftoor.

Alyftrek on mõeldud 6-aastastele ja vanematele tsüstilise fibroosiga isikutele, kellel on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (*CFTR*-geen) vähemalt üks mutatsioon, mis reageerib Alyftrekile. Tsüstiline fibroos on pärilik haigus, mille puhul kopsud ja seedeelundkond võivad paksu, kleepuva limaga ummistuda. Ravi Alyftrekiga on pikaajaline.

Alyftrek avaldab toimet *CFTR*-valgule. See valk on mõnel tsüstilise fibroosiga inimesel kahjustatud, kui neil on *CFTR*-geeni mutatsioon. Vansakaftoor ja tesakaftoor suurendavad *CFTR*-valgu kogust raku pinnal ning deutivakaftoori mõjul toimib valk paremini.

Alyftrek aitab teil paremini hingata, kuna parandab teie kopsude funktsiooni. Võite ka märgata, et te ei haigestu enam nii sageli või et teil on kergem kaalus juurde võtta.

2. Mida on vaja teada enne Alyftreki võtmist

Alyftreki ei tohi võtta

- kui olete deutivakaftoori, tesakaftoori, vansakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui see käib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga** ja ärge neid tablette võtke.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Mõnel Alyftrekiga samu või sarnaseid koostisaineid sisaldavat ravimit, ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori võtval **maksahaigusega või ilma maksahaigusega patsiendil on esinenud maksakahjustust ja maksafunktsiooni halvenemist**. Maksafunktsiooni halvenemine võib olla tõsine ja vajada siirdamist.

- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on või on olnud häireid maksa töös.**

Arst teeb enne Alyftrekiga ravi alustamist ja ravi ajal **vereanalüüse maksa kontrollimiseks**, eriti kui teil on varem vereanalüüsides esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Tsüstilise fibroosiga patsientidel ja Alyftreki kasutavatel patsientidel esineb sageli maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres.

Teatage kohe oma arstile, kui teil on maksahäirete sümptomeid. Need on loetletud lõigus 4.

- Alyftreki võtmise ajal on patsientidel teatatud depressioonist ja ärevusest. Ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori sisaldava ravimi kasutamisel, mis sisaldab Alyftrekiga samu või sarnaseid toimeaineid, on mõnel patsiendil esinenud muutusi käitumises ja unetust. **Rääkige kohe arstiga, kui teil (või kellelgi, kes seda ravimit võtab) tekib mõni järgmistest sümptomitest, mis võivad olla depressiooni või muude psühhiaatriliste häirete tunnused:** kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne või enesevigastus- või enesetapumõtted, unehäired ja/või ebanormaalne käitumine (vt lõik 4).
- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on või on olnud häireid neerude töös.**
- **Kui teil on kaks I klassi mutatsiooni** (mutatsioonid, mis teadaolevalt ei moodusta CFTR-valku), ei tohi te Alyftreki võtta, kuna eeldatavasti see ravim teil ei toimi.
- **Teatage oma arstile** enne Alyftrekiga ravi alustamist, kui teile on tehtud **elundi siirdamine**.
- **Teatage oma arstile, kui olete varem võtnud mõnda teist tesakaftoori või ivakaftoori sisaldavat ravimit ja selle võtmise kõrvaltoimete tõttu ajutiselt katkestanud või alatiseks lõpetanud.** Arstil võib olla vaja teid sagedamini kontrollida.
- **Teatage oma arstile**, kui kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid – näiteks naised, kes kasutavad rasestumisvastaseid tablette. Sel juhul võib teil Alyftreki kasutamise ajal tõenäolisemalt tekkida lööve. Rääkige oma arstiga, kui teil tekib Alyftreki võtmise ajal lööve.
- **Arst võib** enne Alyftrekiga ravi alustamist ja ravi ajal **kontrollida teie silmi**. Mõnel lapsel ja noorukil, kes saavad ravi Alyftreki ühe toimeaine deütivakaftooriga sarnaneva ivakaftooriga, on tekkinud silmaläätse hägusus (katarakt ehk kae), mis nägemist ei mõjutanud.

Alla 6-aastased lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 6-aastastele lastele, sest ei ole teada, kas Alyftrek on sellele vanuserühmale ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Alyftrek

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Alyftreki toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust. Eelkõige öelge oma arstile, kui võtate mis tahes allpool loetletud ravimit. Kui võtate ükskõik millist neist ravimitest, võib teie arst selle ravimi annust muuta.

- **Seenevastased ravimid** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks). Need on muu hulgas flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool ja vorikonasool.
- **Antibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks). Need on muu hulgas klaritromütsiin, erütromütsiin, rifampitsiin, rifabutiin ja telitromütsiin.

- **Epilepsiaravimid** (kasutatakse epilepsiahoogude raviks). Need on muu hulgas karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin.
- **Taimsed ravimid.** See on näiteks liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosupressandid** (kasutatakse pärast elundisiirdamist). Need on muu hulgas tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus.
- **Südameglükosiidid** (kasutatakse mõningate südamehaiguste raviks). See on näiteks digoksiin.
- **Hüübimisvastased ravimid** (kasutatakse trombide ennetamiseks). See on näiteks varfariin.
- **Diabeediravimid.** Need on muu hulgas glimepiriid ja glipisiid.
- **Vererõhku alandavad ravimid.** Näiteks verapamiil.

Alyftrek koos toidu ja joogiga

Ravi ajal vältige greipi sisaldavaid toite või jooke, sest need võivad Alyftreki kõrvaltoimeid tugevdada, kuna suurendavad Alyftreki sisaldust teie kehas.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **pidage** enne selle ravimi kasutamist **nõu oma arstiga**.

- **Rasedus.** Teie arst aitab teil otsustada, mis on teile ja teie lapsele kõige parem.
- **Imetamine.** Tesakaftoori on leitud rinnapiimaga toidetavatel imikutel. Vansakaftoori või deutivakaftoori eritumise kohta rinnapiima ei ole piisavalt andmeid, kuid ivakaftoori on leitud rinnapiimaga toidetavatel imikutel. Teie arst võtab arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile, et aidata teil otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Alyftrek võib põhjustada teil pearinglust. Kui tunnete pearinglust, ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega kasutage masinaid, välja arvatud, kui see teid ei mõjuta.

Alyftrek sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Alyftreki võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Alyftreki tabletid on saadaval kahes tugevuses. Arst määrab teile õige annuse.

Soovitav annus 6-aastastele ja vanematele isikutele

Kehakaal	Ööpäevane annus	Tableti tugevus
Alla 40 kg	Kolm ümmargust tabletti üks kord ööpäevas	Deutivakaftoor 50 mg / tesakaftoor 20 mg / vansakaftoor 4 mg
40 kg või rohkem	Kaks kapslikujulist tabletti üks kord ööpäevas	Deutivakaftoor 125 mg / tesakaftoor 50 mg / vansakaftoor 10 mg

Võtke Alyftreki tablette koos rasva sisaldava toiduga. Rasva sisaldavad toidud või suupisted on näiteks võiga või õliga valmistatud või sisaldavad muna. Muud rasva sisaldavad toiduained on:

- juust, täispiim, täispiimatooted, jogurt, šokolaad;
- liha, rasvane kala;
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu);
- pähklid, rasva sisaldavad toitvad batoonid või joogid.

Vältige Alyftreki võtmise ajal greipi sisaldavat toitu ja jooki. Täpsemalt vt lõik 2, „Alyftrek koos toidu ja joogiga“.

Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Ärge näridge ega purustage tablette ega murdke neid enne allaneelamist katki.

Võtke neid iga päev ligikaudu samal kellaajal. Tabletid on suukaudseks kasutamiseks.

Peate jätkama kõigi oma teiste ravimite kasutamist, välja arvatud, kui arst annab juhise nende kasutamine lõpetada.

Kui teil on mõõdukad maksahäired, ei ole seda ravimit soovitatav kasutada, kuid teie arst otsustab, kas see ravim on teie jaoks sobiv.

Kui teil on rasked maksahäired, ei tohi te seda ravimit võtta. Vt ka „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ lõigus 2.

Kui te võtate Alyftreki rohkem, kui ette nähtud

Pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma ravim ja see infoleht kaasa. Teil võib tekkida kõrvaltoimeid, sealhulgas allpool lõigus 4 loetletud kõrvaltoimeid.

Kui te unustate Alyftreki võtta

Kui olete unustanud annuse võtta, mõelge, kui palju aega on vahelejäanud annusest möödas.

- **Kui** annuse vahelejäamisest on möödas **vähem kui 6 tundi**, võtke unustatud tabletid niipea kui võimalik. Seejärel jätkake oma tavalise ajakavaga.
- **Kui** annuse vahelejäamisest on möödunud **rohkem kui 6 tundi**, tuleb vahelejäanud annus ära jätta ja jätkata järgmisel päeval algse ajakavaga.

Ärge võtke kahekordset annust, kui tabletid jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Alyftreki võtmise

Teie arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Alyftreki võtta. Seda ravimit on tähtis võtta regulaarselt. Muudatusi võite teha ainult arsti korraldusel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Maksahäirete võimalikud nähud

Tsüstilise fibroosiga isikutel ja Alyftreki kasutavatel isikutel esineb sageli maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres. Maksahäirete nähud võivad olla järgmised:

- valu või ebamugavustunne ülakõhus paremal pool;
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine;
- isutus;
- iiveldus või oksendamine;
- tume uriin.

Depressioon. Selle tunnused on kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne.

Öelge kohe oma arstile, kui teil on mõni loetletud sümptomitest.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (maksa ülekoormuse nähud);
- peavalu;
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- kinnine nina (ninakinnisus);
- ülemiste hingamisteede (nina ja kurk) infektsioon;
- gripp;
- kurgupunetus või -valu (orofarüingeaalne valu);
- peeringlus;
- bakterid rögas.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- depressioon;
- lööve;
- kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (lihaste lagunemise tunnus) vereanalüüsides;
- ärevus;
- eritis ninast (riniit);
- kõrvavalu;
- ebamugavustunne kõrvas;
- punane kurk (neelu erüteem);
- kumin kõrvus (tinnitus);
- suurenenud verevool trummikillesse, mis võib põhjustada punetust ja põletikku (kuulmekile hüperemia);
- sisekõrva närvidega seotud probleemid, mis võivad mõjutada kuulmist ja tasakaalu (vestibulaarsed häired);
- ninakõrvalurgete probleemid (ninakõrvalurgete kinnisus);
- iiveldus (süda paha);
- mass rinnanäärmes (tükk rinnas).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):

- rinnapõletik;
- lukus kõrv (kuulmetõrve sulgus);
- rindade suurenemine meestel (günekomastia);
- nibuprobleemid;
- rinnanibu valu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Alyftreki säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Alyftrek sisaldab

- Toimeained on deutivakaftoor, tesakaftoor ja vansakaftoor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg deutivakaftoori, 20 mg tesakaftoori ning 4 mg-le vansakaftoorile vastavas koguses vansakaftoorikaltsiumdihüdraati.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg deutivakaftoori, 50 mg tesakaftoori ning 10 mg-le vansakaftoorile vastavas koguses vansakaftoorikaltsiumdihüdraati.

Teised koostisosad on:

- Tableti tuum: naatriumkroskarmelloos (E468), hüpromelloos (E464), hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, magneesiumstearaat (E470b), mikrokristalliline tselluloos (E460(i)) ja naatriumlaurylsulfaat (E487).
- Tableti õhuke polümeerikate: karmin (E120), briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133), hüdroksüpropüülselluloos (E463), hüpromelloos (E464), punane raudoksiid (E172), talk (E553b) ja titaandioksiid (E171).

Tähtsat teavet Alyftreki koostise kohta vt lõigu 2 lõpust.

Kuidas Alyftrek välja näeb ja pakendi sisu

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punakaslillad ümmargused tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „V4“ ja teine külg on tühi.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punakaslillad kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „V10“ ja teine külg on tühi.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu/en>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.