

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmtabletta
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmtabletta

50 mg deutivakaftort (deutivacaftor), 20 mg tezakaftort (tezacaftor) és 4 mg vanzakaftort (vanzacaftor) tartalmaz vanzakaftor-kalcium-dihidráttal formájában filmtablettaként.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmtabletta

125 mg deutivakaftort (deutivacaftor), 50 mg tezakaftort (tezacaftor) és 10 mg vanzakaftort (vanzacaftor) tartalmaz vanzakaftor-kalcium-dihidráttal formájában filmtablettaként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmtabletta

Lila, kerek tabletták, egyik oldalán „V4” mélynyomású jelöléssel, a másik oldala sima (átmérője 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmtabletta

Lila, kapszula alakú tabletták, egyik oldalán „V10” mélynyomású jelöléssel, a másik oldala sima (15 mm × 7 mm).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Alyftrek tabletták olyan, legalább 6 éves, cysticus fibrosisban (CF) szenvedő betegek kezelésére javallottak, akik legalább egy nem I. osztályú mutációt hordoznak a cysticus fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (*CFTR*) génen (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Alyftrek-et kizárólag a CF kezelésében jártas egészségügyi szakemberek rendelhetik. Ha a CF-ban szenvedő személy genotípusa nem ismert, akkor pontos és validált genotipizálási módszert kell alkalmazni legalább egy, klinikai és/vagy *in vitro* adatok (genotipizálási vizsgálat) alapján a gyógyszeres kezelésre reagáló *CFTR* mutáció jelenlétének igazolására (lásd 5.1 pont).

Az Alyftrek kizárólag azoknál a betegeknél alkalmazható, akiknél CF-t diagnosztizáltak. A CF diagnózist a diagnosztikai irányelvek és a klinikai kép alapján kell felállítani.

Kevés olyan CF-os beteg van, aki olyan, a 4. táblázatban nem szereplő mutációkat hordoz, amelyek reagálhatnak a kezelésre. Ezeknél a betegeknél, megfontolható a kezelés, ha az orvos úgy ítéli meg, hogy a lehetséges előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat, és a kezelés szoros orvosi felügyelet alatt történik. Ez a két I. osztályú (null) mutációt (olyan mutációk, amelyekről ismert, hogy nem termelnek CFTR fehérjét) hordozó CF-os betegekre nem vonatkozik, mivel ők várhatóan nem reagálnak a modulátor terápiára (lásd 4.1, 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

A transzaminázok [GPT (ALAT) és GOT (ASAT)] és az összbilirubin szintjeinek monitorozása minden betegnél javasolt a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, majd azt követően évente. Azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében májkárosodás vagy transzaminázszint-emelkedés szerepel, megfontolandó a gyakoribb monitorozás (lásd 4.4 pont).

Felnőtteknél, legalább 6 éves gyermekeknél és serdülőknél az 1. táblázatban foglaltak szerint kell meghatározni a dózist.

1. táblázat: Ajánlott adagolás legalább 6 éves, CF-ban szenvedő betegek számára		
Életkor	Testtömeg	Napi dózis (naponta egyszer)
≥ 6 év	< 40 kg	Három darab 50 mg deutivakaftort, 20 mg tezakaftort és 4 mg vanzakaftort tartalmazó filmtabletta
	≥ 40 kg	Két darab 125 mg deutivakaftort, 50 mg tezakaftort és 10 mg vanzakaftort tartalmazó filmtabletta

Minden dózist teljes egészében zsírtartalmú étellel kell bevenni, naponta egyszer, minden nap körülbelül ugyanabban az időben (lásd Az alkalmazás módja).

Kihagyott dózis

Ha a kihagyott dózis óta legfeljebb 6 óra telt el, a kihagyott dózist a lehető leghamarabb be kell venni, és a következő napon folytatni kell az eredeti adagolási rend szerinti kezelést.

Ha a kihagyott dózis óta több mint 6 óra telt el, a kihagyott dózist nem szabad bevenni, és a következő napon folytatni kell az eredeti adagolási rend szerinti kezelést.

CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása

Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal (például flukonazol, eritromicin, verapamil) vagy erős CYP3A-inhibitorokkal (például ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin vagy klaritromicin) történő együttes alkalmazás esetén a 2. táblázatban foglaltak szerint kell csökkenteni a dózist (lásd 4.4 és 4.5 pont).

2. táblázat: A közepesen erős vagy erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazásra vonatkozó adagolási ajánlások			
Életkor	Testtömeg	Közepesen erős CYP3A-inhibitorok	Erős CYP3A-inhibitorok
≥ 6 év	< 40 kg	Két darab 50 mg deutivakaftort, 20 mg tezakaftort és 4 mg vanzakaftort tartalmazó filmtabletta másnaponta	Két darab 50 mg deutivakaftort, 20 mg tezakaftort és 4 mg vanzakaftort tartalmazó filmtabletta hetente egyszer

2. táblázat: A közepesen erős vagy erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazásra vonatkozó adagolási ajánlások			
Életkor	Testtömeg	Közepesen erős CYP3A-inhibitorok	Erős CYP3A-inhibitorok
	≥ 40 kg	Egy darab 125 mg deutivakaftort, 50 mg tezakaftort és 10 mg vanzakaftort tartalmazó filmtabletta másnaponta	Egy darab 125 mg deutivakaftort, 50 mg tezakaftort és 10 mg vanzakaftort tartalmazó filmtabletta hetente egyszer

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az idős betegeknel dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodás (Child-Pugh A stádium)

Dózismódosítás nem szükséges. A májfunkciós értékeket szorosan monitorozni kell (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Közepesen súlyos fokú májkárosodás (Child-Pugh B stádium)

Alkalmazása nem javasolt. A deutivakaftor/ tezakaftor/vanzakaftor (D-IVA/TEZ/VNZ) alkalmazása csak akkor jöhet szóba, ha az orvosi szempontból egyértelműen szükséges, és az előny meghaladja a kockázatot. Alkalmazása esetén nincs javaslat a dózismódosításra. A májfunkciós értékeket szorosan monitorozni kell (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Súlyos fokú májkárosodás (Child-Pugh C stádium)

Nem alkalmazható (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő CF-os betegeknel nincs javaslat a dózismódosításra. Súlyos vesekárosodásban és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknel nincs tapasztalat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A D-IVA/TEZ/VNZ biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb gyermekeknel nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatok. A D-IVA/TEZ/VNZ 1 évesnél fiatalabb gyermekeknel nem alkalmazható, mivel a tezakaftorral fiatal patkányokon végzett vizsgálatok során biztonságossági aggályok merültek fel (lásd 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A CF-ban szenvedő betegeket arra kell utasítani, hogy a tablettát egészben nyeljük le. A tablettát lenyelés előtt nem szabad szétrágni, összezúzni vagy eltörni, mert jelenleg nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek az egyéb alkalmazási módokat alátámasztanák.

A tablettákat zsírtartalmú étel fogyasztása közben kell bevenni. Ilyen ételek például a vajjal vagy különböző olajokkal készült ételek, vagy a tojást, sajtfélét, diófélét, teljes tejet vagy húst tartalmazó ételek (lásd 5.2 pont).

Grépfrútot tartalmazó ételek illetve italok fogyasztása a kezelés alatt kerülendő (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Emelkedett transzaminázszintek és májkárosodás

Transzplantációhoz vezető májelégtelenség eseteit jelentették a kezelés első 6 hónapjában olyan előrehaladott májbetegségben szenvedő és abban nem szenvedő betegeknél, akik elexakaftort, tezakaftort és ivakaftort tartalmazó gyógyszert szedtek, amely egy, az Alyftrek-ben található hatóanyagot (tezakaftor) és egy, a készítményben lévőhöz hasonló (ivakaftor) hatóanyagot tartalmaz. CF-ban szenvedő betegeknél gyakori a transzaminázszintek megemelkedése, amit néhány D-IVA/TEZ/VNZ-ral kezelt CF-ban szenvedő betegnél is megfigyeltek (lásd 4.8 pont). Az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (IVA/TEZ/ELX) és IVA kombinációval kezelt betegeknél a transzaminázszintek emelkedése néhányszor az összbilirubinszint egyidejű megemelkedésével járt együtt. Minden CF-ban szenvedő betegnél javasolt a transzaminázok [GPT (ALAT) és GOT (ASAT)] és az összbilirubin meghatározása a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, majd azt követően évente. Azoknál a CF-ban szenvedő betegeknél, akiknek a kórelőzményében májkárosodás vagy transzaminázszint-emelkedés szerepel, megfontolandó a gyakoribb monitorozás.

Ha a betegnél májkárosodásra utaló klinikai jelek vagy tünetek jelentkeznek (például sárgaság és/vagy sötét vizelet, megmagyarázhatatlan hányinger vagy hányás, jobb felső negyedre lokalizálódó hasi fájdalom vagy anorexia), akkor a kezelést meg kell szakítani, és azonnal meg kell határozni a szérum transzamináz és az összbilirubin szintjét. A normálérték felső határának (ULN) 5-szörösénél magasabb GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) érték esetén, valamint az ULN 2-szeresénél magasabb bilirubinszint és az ULN 3-szorosánál magasabb GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) érték esetén a kezelést meg kell szakítani. A kóros értékek rendeződéséig gyakran kell laborvizsgálatokat végezni. Az emelkedett értékek rendeződése után mérlegelni kell a kezelés újrakezdésének előnyeit és kockázatait (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). Azokat a betegeket, akik a kezelés megszakítása után újrakezdi a kezelést, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Előrehaladott májbetegségben (pl. cirrhosis, portalis hypertensio) szenvedő CF-os betegeknél a D-IVA/TEZ/VNZ-t elővigyázatossággal kell alkalmazni, és csak akkor, ha az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat. Ilyen betegeknél történő alkalmazás esetén a kezelés megkezdése után a beteget szorosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Betegek, akik mellékhatások miatt hagyták abba vagy szakították meg a tezakaftor- vagy ivakaftor-tartalmú gyógyszer szedését

A D-IVA/TEZ/VNZ alkalmazásának biztonságosságáról nem állnak rendelkezésre adatok olyan betegeknél, akik korábban mellékhatások miatt hagytak abba vagy szakítottak meg tezakaftort vagy ivakaftort tartalmazó gyógyszerrel végzett kezelést. A D-IVA/TEZ/VNZ alkalmazása előtt az előnyöket és kockázatokat ezeknél a betegeknél mérlegelni kell. Ha a D-IVA/TEZ/VNZ-t ezeknél a betegeknél alkalmazzák, akkor a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, ahogy az klinikailag indokolt.

Májkárosodás

Közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelése nem javasolt. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban és CF-ban szenvedő betegeknél a D-IVA/TEZ/VNZ alkalmazása csak akkor jöhet szóba, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van, és az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat. Alkalmazása esetén a dózis módosítására nincs szükség.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek nem kaphatnak D-IVA/TEZ/VNZ-kezelést (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Depresszió és egyéb pszichiátriai zavarok

A D-IVA/TEZ/VNZ-kombinációval kezelt betegeknél depresszió és szorongás előfordulásáról számoltak be.

Egyes esetekben a tünetek javulását jelentették kezelés felfüggesztése után. A betegeket (és a gondozóikat) figyelmeztetni kell arra, hogy figyelniük kell a beteg állapotát a depressziós hangulat, az öngyilkossági gondolatok, az insomniá, a szorongás vagy a szokatlan viselkedésbeli változások észlelése érdekében, és értesíteniük kell kezelőorvost, ha ezek a tünetek jelentkeznek (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás

Súlyos fokú vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben és CF-ban szenvedő betegek esetében D-IVA/TEZ/VNZ alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat, ezért ebben a betegcsoportban óvatosság ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Modulátorterápiára várhatóan nem reagáló mutációk

Azok a betegek, akiknek a genotípusa két olyan *CFTR* mutációt tartalmaz, amelyekről ismert, hogy nem termelnek CFTR-fehérjét (azaz két I. osztályú mutációt), várhatóan nem reagálnak a kezelésre.

A D-IVA/TEZ/VNZ-kezelést a TEZ/IVA- vagy az IVA-kezeléssel összehasonlító klinikai vizsgálatok

Az *F508del* variánsokat nem hordozó betegek körében nem végeztek a D-IVA/TEZ/VNZ-kezelést a TEZ/IVA-kezeléssel vagy az IVA-kezeléssel közvetlenül összehasonlító klinikai vizsgálatot.

Szervtranszplantáción átesett betegek

A D-IVA/TEZ/VNZ alkalmazását szervátültetésen átesett CF-os betegeknél nem vizsgálták. Ezért transzplantált betegeknél nem javasolt az alkalmazása. Amennyiben ilyen betegeknél alkalmazzák, a gyakran alkalmazott immunszuppresszánsokkal kialakuló kölcsönhatásokat illetően lásd a 4.5 pontot.

Bőrkiütések

A bőrkiütések gyakorisága nőknél nagyobb volt, mint férfiaknál, különösen hormonális fogamzásgátlókat szedő nőknél. A bőrkiütések előfordulásában nem zárható ki a hormonális fogamzásgátlók szerepe. Azoknál a hormonális fogamzásgátlót szedő, CF-ban szenvedő betegeknél, akiknél bőrkiütés jelentkezik, meg kell fontolni a D-IVA/TEZ/VNZ és a hormonális fogamzásgátlók egyidejű adásának felfüggesztését. A bőrkiütés megszűnését követően megfontolandó, hogy a D-IVA/TEZ/VNZ-kezelés hormonális fogamzásgátlók nélküli újratezdése indokolt-e. Ha a bőrkiütés nem tér vissza, a hormonális fogamzásgátlók alkalmazásának újratezdése is megfontolható (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Idősek

A D-IVA/TEZ/VNZ kombinációval végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt elegendő számú 65 éves és idősebb, CF-ban szenvedő beteg ahhoz, hogy meg lehessen határozni, különbözik-e a terápiás válasz ezeknél a betegeknél a fiatalabb felnőttekhez képest. A dózisajánlások a farmakokinetikai profilon és az ivakaftorral (IVA) kombinációban alkalmazott tezakaftorral/ivakaftorral (TEZ/IVA) valamint az ivakaftor-monoterápiával (IVA) végzett vizsgálatokból származó ismereteken alapulnak (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Gyógyszerkölsönhatások

CYP3A-induktorok

Közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazáskor várhatóan csökken a vanzakaftor- (VNZ), tezakaftor- (TEZ) és deutivakaftor- (D-IVA) expozíció, ezáltal csökkenthet a D-IVA/TEZ/VNZ hatásossága; ezért közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

CYP3A-inhibitorok

Közepesen erős vagy erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazáskor megnő a VNZ, TEZ és D-IVA expozíciója. Ezért erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazáskor a dózist csökkenteni kell (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Szürkehályog

A látást nem befolyásoló, nem congenitalis lencsehomály eseteiről számoltak be 18 évesnél fiatalabb, ivakaftort (IVA) tartalmazó kezelést kapó, CF-ban szenvedő betegeknél. Bár néhány esetben egyéb kockázati tényezők voltak jelen (például kortikoszteroidok alkalmazása, sugárexpozíció), az IVA-kezelésnek tulajdonítható potenciális kockázat nem zárható ki. Mivel a D-IVA az IVA deuterált izotopológia, a D-IVA/TEZ/VNZ-kezelést megkezdő, CF-ban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb betegeknél javasolt a kezelés megkezdése előtt szemészeti vizsgálatot, majd azt követően szemészeti kontrollvizsgálatokat végezni (lásd 5.3 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A D-IVA/TEZ/VNZ farmakokinetikáját befolyásoló gyógyszerek

CYP3A-induktorok

A VNZ, a TEZ és a D-IVA a CYP3A szubsztrátjai. A VNZ és a D-IVA a CYP3A érzékeny szubsztrátjai. A CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás csökkent expozíciókat okozhat, ezáltal mérsékelheti a D-IVA/TEZ/VNZ hatásosságát. Közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorokkal történő együttadás nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Közepesen erős vagy erős CYP3A-induktorok például:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin, közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) és efavirenz.

CYP3A-inhibitorok

Az erős CYP3A-inhibitor itraconazollal történő együttes alkalmazás 10,5-szeresére növelte a VNZ, 4,0-4,5-szeresére a TEZ és 11,1-szeresére a D-IVA AUC-értékét. Erős CYP3A-inhibitorokkal történő együttes alkalmazásakor csökkenteni kell a D-IVA/TEZ/VNZ dózisát (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Erős CYP3A-inhibitorok például:

- ketokonazol, itraconazol, pozakonazol és vorikonazol;
- telitromicin és klaritromicin.

Szimulációk arra utalnak, hogy a közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás 2,4-3,9-szeresére növelheti a VNZ, 2,1-szeresére a TEZ és 2,9-4,8-szeresére a D-IVA AUC-értékét. Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás esetén csökkenteni kell a D-IVA/TEZ/VNZ dózisát (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Közepesen erős CYP3A-inhibitorok például:

- flukonazol;
- eritromicin;
- verapamil.

A D-IVA/TEZ/VNZ és az egy vagy több, CYP3A-t közepes mértékben gátló összetevőt tartalmazó grépfrútlé egyidejű fogyasztása növelheti a VNZ-, TEZ- és D-IVA-expozíciót. Grépfrútot tartalmazó ételek, illetve italok fogyasztása a kezelés alatt kerülendő (lásd 4.2 pont).

Ciprofloxacin

A D-IVA/TEZ/VNZ ciprofloxacinnal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták. A ciprofloxacinnak azonban nem volt klinikailag jelentős hatása a TEZ vagy IVA expozíciójára, és sem várható hogy klinikailag jelentős hatása legyen a VNZ vagy a D-IVA expozíciójára. Ezért a D-IVA/TEZ/VNZ ciprofloxacinnal történő egyidejű alkalmazásakor nincs szükség dózismódosításra.

A VNZ, TEZ és D-IVA által befolyásolt gyógyszerek

CYP2C9-szubsztrátok

A D-IVA gátolhatja a CYP2C9-et; ezért a D-IVA/TEZ/VNZ warfarinnal történő egyidejű alkalmazása alatt az INR (nemzetközi normalizált arány, *international normalized ratio*) monitorozása javasolt. A glimepirid és a glipizid is azok közé az egyéb gyógyszerek közé tartozik, amelyeknek a D-IVA/TEZ/VNZ növelheti az expozícióját, ezért ezek a gyógyszerek elővigyázatossággal alkalmazandók.

A transzporterekkel való kölcsönhatások lehetősége

A D-IVA/TEZ/VNZ kombinációt P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátokkal történő együttes alkalmazás szempontjából nem értékelték. A tezaftor/ivakaftor (TEZ/IVA) digoxinnal, egy érzékeny P-gp szubsztráttal történő együttadása azonban 1,3-szorosára növelte a digoxin AUC-értékét. A D-IVA/TEZ/VNZ növelheti a szenzitív P-gp-szubsztrát gyógyszerek szisztémás expozícióját, ami fokozhatja, illetve megnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaikat. Digoxinnal vagy egyéb szűk terápiás indexű P-gp-szubsztrátokkal, például ciklosporinnal, everolimusszal, sziirolimusszal és takrolimusszal történő egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság és a beteg állapotának megfelelő monitorozása szükséges.

In vitro adatok alapján a VNZ, a TEZ és a D-IVA alacsony potenciállal gátolja az OATP1B1 aktivitását klinikailag releváns koncentrációkban. A D-IVA hasonló potenciállal gátolja az OATP1B1 aktivitását, mint az IVA *in vitro*. A TEZ/IVA és egy OATP1B1-szubsztrát, a pitavasztatin együttes alkalmazása nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a pitavasztatin expozícióját.

Emlőrák rezisztencia protein (Breast Cancer Resistance Protein – BCRP) szubsztrátok

A VNZ és a D-IVA a BCRP inhibitorai *in vitro*. A D-IVA/TEZ/VNZ BCRP-szubsztrátokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezen szubsztrátok expozícióját, azonban ezt klinikailag nem vizsgálták. BCRP-szubsztrátokkal történő egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság és megfelelő monitorozás szükséges.

Hormonális fogamzásgátlók

A D-IVA/TEZ/VNZ orális fogamzásgátlókkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták. A TEZ-t IVA-val kombinálva, illetve az önmagában alkalmazott IVA-t etinilösztadiollal/noretindronnal vizsgálták, és ennek során nem figyeltek meg a hormonális fogamzásgátló expozíciójára gyakorolt klinikailag releváns hatást. A VNZ, TEZ és D-IVA *in vitro* alacsony potenciállal indukálja, illetve gátolja a CYP3A aktivitását. A D-IVA/TEZ/VNZ várhatóan nem befolyásolja a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A D-IVA/TEZ/VNZ terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat (300-nál kevesebb terhesség kimenetelének eredménye) áll rendelkezésre. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az Alyftrek alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt.

Szoptatás

A rendelkezésre álló korlátozott adatok szerint a TEZ kiválasztódik az anyatejbe és kimutatták a kezelt anyák anyatejjel táplált újszülöttjeinek/csecsemőinek plazmájában. A VNZ kiválasztódik a szoptató nőtény patkányok tejébe. A D-IVA hatását nem értékelték, azonban korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy az IVA kiválasztódik az anyatejbe és kimutatták a kezelt anyák anyatejjel táplált újszülöttjeinek/csecsemőinek plazmájában.

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. Az Alyftrek alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg /halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A VNZ, a TEZ és a D-IVA termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre. A D-IVA termékenységre gyakorolt hatásait patkányoknál nem értékelték; azonban az IVA hatással volt a nőtény és hím patkányok termékenységére. A VNZ és a TEZ a hím és nőtény patkányok termékenységét, illetve reprodukciós teljesítménymutatóit nem befolyásolta (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A D-IVA/TEZ/VNZ kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. IVA-val kombinációban alkalmazott TEZ/IVA-kezelésben, valamint IVA-monoterápiában részesülő, CF-ban szenvedő betegeknél szédülésről számoltak be (lásd 4.8 pont). A szédülést tapasztaló betegeknél azt kell javasolni, hogy ne vezessenek gépjárművet, és ne kezeljenek gépeket, amíg a tünetek nem enyhülnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Alyftrek-kel kezelt, legalább 12 éves, CF-ban szenvedő betegeknél a leggyakrabban tapasztalt mellékhatások a fejfájás (15,8%) és a hasmenés (12,1%). A klinikai vizsgálatokban a kezelés mellékhatások miatti abbahagyásának gyakorisága 3,8% volt. A kezelés abbahagyásához vezető

leggyakoribb mellékhatások a glutamát-piruvát-transzamináz-szint emelkedése (1,5%) és glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint emelkedése (1,3%) voltak.

Az Alyftrek leggyakoribb súlyos mellékhatásai a GPT-szint emelkedése (0,4%) és a GOT-szint emelkedése (0,4%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat a D-IVA/TEZ/VNZ, az IVA-val kombinációban alkalmazott TEZ/IVA és az IVA-monoterápia mellett megfigyelt mellékhatásokat tartalmazza. A gyakorisági kategóriák az alábbiak szerint kerülnek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: Mellékhatások preferált kifejezései, incidencia és gyakoriság szerint		
Szervrendszeri kategória	Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	felső légúti fertőzés	nagyon gyakori
	nasopharyngitis	nagyon gyakori
	influenza*	nagyon gyakori
	rhinitis	gyakori
Pszichiátriai kórképek	depresszió	gyakori
	szorongás*	gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás*	nagyon gyakori
	szédülés	nagyon gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	fülfájás	gyakori
	diszkomfortérzés a fülben	gyakori
	tinnitus	gyakori
	dobhártya hyperaemia	gyakori
	vestibularis rendellenesség	gyakori
	pangó váladék a fülben	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	oropharyngealis fájdalom	nagyon gyakori
	orrdugulás	nagyon gyakori
	váladékpangás a sinusokban	gyakori
	pharyngealis erythema	gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom	nagyon gyakori
	hasmenés*	nagyon gyakori
	nausea	gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	emelkedett transzamináz-szintek	nagyon gyakori
	glutamát-piruvát-transzamináz-szint emelkedése*	gyakori
	glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint emelkedése*	gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkütiés*	gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	csomó az emlőben	gyakori
	emlőgyulladás	nem gyakori
	gynaecomastia	nem gyakori
	mamilla rendellenesség	nem gyakori
	mamilla fájdalom	nem gyakori

3. táblázat: Mellékhatások preferált kifejezései, incidencia és gyakoriság szerint		
Szervrendszeri kategória	Mellékhatások	Gyakoriság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	baktériumok jelenléte a köpetben	nagyon gyakori
	emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben*	gyakori

*A deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Emelkedett transzamináz-szintek

A 121-102. és 121-103. vizsgálatokban az ULN nyolcszorosát meghaladó maximális transzamináz (GPT vagy GOT) szint előfordulási gyakorisága 1,3%, az ULN ötszörösét meghaladó maximális transzamináz (GPT vagy GOT) szintek előfordulási gyakorisága 2,5%, az ULN háromszorosát meghaladó maximális transzamináz (GPT vagy GOT) szintek előfordulási gyakorisága pedig 6,0% volt a D-IVA/TEZ/VNZ mellett. A transzaminázszint-emelkedéssel járó mellékhatások előfordulási gyakorisága 9,0% volt a D-IVA/TEZ/VNZ esetében. A D-IVA/TEZ/VNZ-ral kezelt résztvevők 1,5%-a hagyta abba a kezelést a megemelkedett transzamináz-szint miatt.

A 121-105. vizsgálat B1 kohorszában a 6 és 12 év közötti, CF-ben szenvedő betegeknél az ULN nyolcszorosát meghaladó maximális transzamináz (GPT vagy GOT) szint előfordulási gyakorisága 0%, az ULN ötszörösét meghaladó maximális transzamináz (GPT vagy GOT) szint előfordulási gyakorisága 1,3%, az ULN háromszorosát meghaladó maximális transzamináz (GPT vagy GOT) szint előfordulási gyakorisága pedig 3,8% volt.

Bőrkiütések

A 121-102. és 121-103. vizsgálatokban a bőrkiütéses események (pl. bőrkiütés, viszkető bőrkiütés) előfordulási gyakorisága 11,0% volt a D-IVA/TEZ/VNZ-karon. A bőrkiütések általában enyhe-közepes súlyosságúak voltak. A bőrkiütéses események előfordulási gyakorisága 9,4% volt a férfiaknál, és 13,0% a nőknél (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint

A 121-102. és 121-103. vizsgálatokban a normál érték felső határának ötszörösét meghaladó maximális kreatinin-foszfokináz-szint előfordulási gyakorisága 7,9% volt a D-IVA/TEZ/VNZ esetében. A D-IVA/TEZ/VNZ-ral kezelt résztvevők 0,2%-a hagyta abba a kezelést a kreatin-foszfokináz-szint megemelkedése miatt.

Gyermekek és serdülők

A D-IVA/TEZ/VNZ biztonságosságára vonatkozó adatokat a 121-105. vizsgálat B1 kohorszában 78, 6 és <12 év közötti, CF-ban szenvedő betegnél értékelték. A 121-102. és a 121-103. vizsgálatokban a D-IVA/TEZ/VNZ biztonságosságára vonatkozó adatokat 67, 12 és <18 év közötti, CF-ban szenvedő betegnél értékelték. A gyermekeknél és serdülőknél, valamint a felnőtt betegeknél tapasztalt biztonságosi profil alapvetően megegyezik.

Emelkedett transzamináz-szintek

A 121-105. vizsgálat B1 kohorszában a 6 és <12 év közötti, CF-ben szenvedő betegeknél az ULN nyolcszorosát meghaladó maximális transzamináz (GPT vagy GOT) szintek előfordulási gyakorisága 0,0%, az ULN ötszörösét meghaladó maximális transzamináz (GPT vagy GOT) szint előfordulási gyakorisága 1,3%, az ULN háromszorosát meghaladó maximális transzamináz (GPT vagy GOT) szint előfordulási gyakorisága pedig 3,8% volt. Az Alyftrek-kel kezelt betegek közül egynél sem fordult elő a normálérték felső határának kétszeresét meghaladó összbilirubin-szint emelkedéssel együtt járó, a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó transzamináz-szint emelkedés vagy a kezelés transzaminázszint-emelkedés miatti megszakítása (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütés

A 6 és <12 év közötti betegek körében végzett 121-105. vizsgálat során 4 betegnél (5,1%) fordult elő legalább 1 kiütéses esemény. A kiütéses események enyhék voltak. Ezek a kiütések nem vezettek a kezelés megszakításához vagy felfüggesztéséhez.

Lencsehomály

A 6 és <12 év közötti betegek körében végzett 121-105. vizsgálat során 1 (1,3%) CF-ban szenvedő betegnél észlelték lencsehomályt.

Egyéb különleges betegcsoportok

A D-IVA/TEZ/VNZ biztonságossági profilja általában hasonló volt a betegek minden alcsoportjában, beleértve az életkor, a nem, a várt érték százalékában kifejezett, kiindulási, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat FEV₁ (ppFEV₁) és a földrajzi régiók szerinti elemzést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Alyftrek túlادagolása esetén nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. A túlادagolás kezelése általános szupportív beavatkozásokból áll, amelyekbe beletartozik az életjelek monitorozása és a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A légzőrendszerre ható egyéb készítmények, ATC kód: R07AX33

Hatásmechanizmus

A VNZ és a TEZ CFTR korrektorok, amelyek a CFTR-fehérje különböző pontjaihoz kötődnek, és additív hatással elősegítik a CFTR bizonyos mutáns formáinak (például *F508del*-CFTR) sejtben belüli feldolgozását és transzportját, növelve ezzel a sejt felszínére kijutó CFTR-fehérje mennyiségét. A D-IVA fokozza a sejtfelszíni CFTR-fehérje csatornanyitási (vagy kapuzási) valószínűségét.

A VNZ, a TEZ és a D-IVA együttes hatására növekszik a sejtfelszíni CFTR mennyisége és fokozódik annak működése, ami kimutatható mind a CFTR által mediált kloridtranszport *in vitro* vizsgálatával, mind a verejték kloridszintjének (*sweat chloride* – SwCl) mérése alapján CF-ban szenvedő személyeknél.

CFTR kloridtranszport assay mutáns CFTR-t expresszáló Fischer patkány pajzsmirigy (Fischer Rat Thyroid – FRT) sejtekben

A mutáns CFTR-fehérje D-IVA/TEZ/VNZ-re adott, kloridtranszportban észlelhető választát Ussing-kamrás elektrofiziológiai vizsgálatokban határozták meg, egyedi CFTR mutációkkal transzfektált FRT sejt vonalak paneljének felhasználásával. A D-IVA/TEZ/VNZ fokozta a kloridtranszportot a szelektív CFTR mutációkat expresszáló FRT sejtekben.

A CFTR kloridtranszportra adott *in vitro* válaszküszöbét a kiindulási értékhez képest legalább 10%-os nettó növekedésében határozták meg, mivel ez előre jelzi vagy ésszerűen várható, hogy előrejelzi a klinikai választ. Az egyes mutációk esetében a CFTR-mediált kloridtranszportban a kiindulási értékhez képest *in vitro* bekövetkezett nettó változás mértéke nem arányos a klinikai válasz mértékével.

CF-ban egy D-IVA/TEZ/VNZ-kezelésre reagáló CFTR mutáció jelenléte az FRT sejteken végzett *in vitro* vizsgálatokból származó adatok alapján valószínűleg klinikai választ eredményez.

A 4. táblázat az Alyftrek-kezelés javallatának megfelelő CFTR-mutációkat sorolja fel. Az ebben a táblázatban felsorolt CFTR-mutációk előfordulása nem alkalmazható a cisztás fibrózis diagnózisa helyett, sem egyedüli meghatározott tényezőként a gyógyszer felírásához.

4. táblázat: A klinikai és/vagy <i>in vitro</i> adatok alapján a D-IVA/TEZ/VNZ-re reagálóként azonosított CFTR-mutációk				
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

4. táblázat: A klinikai és/vagy *in vitro* adatok alapján a D-IVA/TEZ/VNZ-re reagálóként azonosított CFTR-mutációk

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;R6	L1260P	R117C;G576A;R668C [‡]	V1008D
A62P	68C [‡]	L1324P [#]	R117G [#]	V1010D
A72D	G178E [#]	L1335F	R117H	V1108L
A872E	G178R [#]	L1335P [#]	R117L [#]	V1114L
A959V	G194R [#]	L1339F	R117L;L997F [‡]	V1153E [#]
A9V	G194V [#]	L137P	R117P [#]	V11I
C128R	G213E	L137R	R1239S	V1240G [#]
C1355F	G213E;R668C [‡]	L1388P	R1283G	V1293G [#]
c.1367_1369dupTTG	G213V	L145H	R1283M [#]	V1293I
C225R	G226R	L145V	R1283S [#]	V1318A
C225Y	G239R	L1480P [#]	R1422W	V1415F
C491R	G241W	L159S	R1438W	V201M [#]
C590Y	G253R	L15P [#]	R1453W	V232A
C76W	G27E	L15P;L1253F [‡]	R170C	V232D [#]
C866W	G27R	L165S	R248K	V317A
C866Y	G314A	L167R	R248T	V322M
CFTRdup22,23	G314E [#]	L183I	R258G [#]	V392G
CFTRdup1-3	G314R	L206W [*]	R297Q	V393L
D110E [#]	G424S	L210P	R31L [#]	V456A
D110H [#]	G437D	L227P	R334L [#]	V456F
D110N	G451V	L293P	R334Q [#]	V520F
D112N	G461R	L327P	R334W [§]	V520I
D1152A	G461V	L32P	R347H [#]	V562I;A1006E
D1152H [*]	G463D	L333F	R347L [#]	[‡]
D1154G	G463V	L333H	R347P [*]	V562L

4. táblázat: A klinikai és/vagy *in vitro* adatok alapján a D-IVA/TEZ/VNZ-re reagálóként azonosított CFTR-mutációk

D1154N	G480C	L346P [#]	R352G	V591A
D1168G	G480D	L365P	R352Q*	V603F
D1270N [#]	G480S	L441P	R352W [#]	V855I
D1270Y	G500D	L453S	R3M	V915L
D1305E	G544S	L467F	R516G	V920L
D1312G	G545R	L558F	R516S	V920M
D1377H	G551A	L568F	R553Q [#]	V93D
D1445N	G551D*	L594P	R555G	V938G
D192G [#]	G551R	L610S	R55K	V93G
D192N	G551S [#]	L619S	R560S	W1098C*
D249Y	G576A;R668C [‡] #	L633P	R560T	W1282G
D373N	G576A;S1359Y [‡]	L636P	R600S	W1282R*
D426N	G622D [#]	L88S	R709Q	W202C
D44G	G622V	L927P	R74Q [#]	W361R
D443Y [#]	G628A	L967F;L1096R [‡]	R74Q;R297Q [‡]	W496R
D443Y;G576A;R668C [‡] #	G628R	L973F	R74Q;V201M;D1270N [‡]	W79R
D513G	G723V	L986P	‡	Y1014C [#]
D529G	G85E*	M1028R	R74W [#]	Y1014DEL
D537N	G85V	M1101K*	R74W;D1270N [‡] #	Y1032C [#]
D565G	G91R	M1101R	R74W;R1070W;D1270N [‡]	Y1032N
D567N	G930E	M1137R	‡	Y1073C
D572N	G970D [#]	M1137V	R74W;S945L [‡]	Y1092H
D579G [#]	G970S	M1157I	R74W;V201M [‡] #	Y109C
D58H	G970V	M1210K	R74W;V201M;D1270N [‡] #	Y109H
D58V	H1054D*	M1354T	‡	Y109N [#]
D614G [#]	H1054Y	M150K	R74W;V201M;L997F [‡]	Y122C
D651H	H1079P	M150R	R74W;V201M;Q1268R [‡]	Y1381H
D651N	H1085P	M152L	R [‡]	Y161C
D806G	H1085R	M152V [#]	R751L [#]	Y161D
D828G	H1197L	M265R [#]	R75L	Y161S [#]
D891G	H1375N	M348K	R75Q;L1065P [‡]	Y301C
D924N [#]	H1375P [#]	M394L	R75Q;N1088D [‡]	Y517C
D979A	H1375R	M469V	R75Q;S549N [‡]	Y563N*
D979V [#]	H139L	M498I	R765S	Y569C
D985H	H139R	M595V	R766K	Y569H
D985Y	H139Y	M952I [#]	R792G [#]	Y577F
D993A	H146R	M952T [#]	R792Q	Y84H
D993G	H147del	M961L	R810G	Y89C
D993Y	H147P	N1088D	R851L	Y913C
deltaM1140	H199Q	N1195T	R933G [#]	Y913S
E1104K	H199R	N1303I	S1045Y	Y919C
E1104V	H199Y	N1303K [¶]	S108F	
E1123del	H609L	N186K	S1118F	
E1126K	H609R	N187K	S1141N	
	H620P	N287K		
	H620Q	N287Y		
	H939R [#]			

Vannak olyan CF-ben szenvedő betegek, akik a 4. táblázatban nem szereplő, két ritka, nem *F508del* CFTR mutációt hordoznak. Feltéve, hogy nem hordoznak két I. osztályú (null) mutációt (olyan mutációk, amelyekről ismert, hogy nem termelnek CFTR fehérjét) (lásd 4.1 pont), lehetséges, hogy reagálni fognak a kezelésre. Ezekben az esetekben az Alyftrek alkalmazása mérlegelhető, ha az orvos úgy ítéli meg, hogy a lehetséges előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat, és a beteg szoros orvosi felügyelet alatt áll.

Az egyéneknél a CF diagnózisának a diagnosztikai iránymutatásokon és a klinikai megítélésen kell alapulnia, mivel a fenotípusban jelentős variabilitás áll fenn az azonos genotípussal rendelkező betegek esetében.

4. táblázat: A klinikai és/vagy *in vitro* adatok alapján a D-IVA/TEZ/VNZ-re reagálóként azonosított CFTR-mutációk

* Klinikai adatokkal alátámasztott mutációk.

† Nem kanonikus splice mutációk, ahol a hatásosságra egyéb CFTR-modulátorok klinikai adataiból következtettek, mivel ezek a mutációk nem alkalmasak FRT tesztre.

‡ Komplex/összetett mutációk, ahol a CFTR gén egyetlen allélje többszörös mutációval rendelkezik; ezek a másik allélen lévő mutációk jelenlététől függetlenül léteznek.

¶ Az N1303K mutációra vonatkozó következtetések az IVA/TEZ/ELX kombinációs kezelés klinikai adataiból származnak, amelyeket a humán bronchialis epitélium (HBE) sejtvonalakon végzett vizsgálatok is alátámasztanak.

A mutációkat a TEZ/IVA vagy IVA-monoterápia FRT-adataiból extrapolálták, amelyben a pozitív válasz klinikai választ jelez.

§ Az R334W várhatóan reagál az IVA/TEZ/ELX-szel publikált klinikai adatok extrapolációja alapján.

A nem jelölt mutációk a D-IVA/TEZ/VNZ FRT-tesztje alapján szerepelnek, amelyben a pozitív válasz klinikai választ jelez.

Farmakodinámiás hatások

A verejték kloridszintjére gyakorolt hatások

A 121-102. vizsgálatban (CF-ban szenvedő betegek, akik heterozigóták az *F508del* és egy CFTR-mutációra nézve, amely azt jelzi, hogy vagy nem termelődik CFTR fehérje, vagy a kloridtranszportra alkalmatlan CFTR fehérje termelődik, és nem reagál egyéb CFTR-modulátorokra (IVA-ra és TEZ/IVA-ra [*in vitro*]) a D-IVA/TEZ/VNZ- és az IVA/TEZ/ELX-kezelések közötti különbség a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 24. hétig bekövetkezett átlagos, abszolút változás tekintetében -8,4 mmol/l volt (95%-os CI: -10,5, -6,3; $p < 0,0001$).

A 121-103. vizsgálatban (CF-ban szenvedő betegek, akik homozigóták az *F508del* mutációra, heterozigóták az *F508del* mutációra és vagy egy kapuzási vagy egy reziduális mutációra, vagy legalább egy IVA/TEZ/ELX-re reagáló mutációra *F508del* mutáció nélkül) a D-IVA/TEZ/VNZ- és az IVA/TEZ/ELX-kezelések közötti különbség a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 24. hétig bekövetkezett átlagos, abszolút változás tekintetében -2,8 mmol/l volt (95%-os CI: -4,7, -0,9; $p = 0,0034$).

A 121-105. vizsgálat B1 kohorszában (6 és 12 év közötti, CF-ban szenvedő betegek, akiknek legalább egy, IVA/TEZ/ELX-kezelésre reagáló mutációja van) a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 24. hétig bekövetkezett átlagos, abszolút változás -8,6 mmol/l volt (95%-os CI: -11,0, -6,3).

Cardiovascularis hatások

A QT-intervallumra gyakorolt hatás

A VNZ maximális ajánlott dózisának legfeljebb 6-szorosának megfelelő expozíciónál, valamint a TEZ és a D-IVA maximális ajánlott dózisának legfeljebb 3-szorosánál a QT/QTc-intervallum egészséges egyéneknél nem nyúlt meg klinikailag releváns mértékben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A D-IVA/TEZ/VNZ hatásosságát 12 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegeknél két III. fázisú, randomizált, kettős vak, IVA/TEZ/ELX-kontrollos vizsgálatban értékelték (121-102. és 121-103. vizsgálat). A D-IVA/TEZ/VNZ farmakokinetikai profilját, biztonságosságát és hatásosságát 6 és 12 év közötti, CF-ban szenvedő betegeknél, 12 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatokból (121-102. és 121-103. vizsgálat), valamint egy nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálatból (121-105. vizsgálat, B1 kohorsz) származó további adatok támasztják alá.

A 121-102. és a 121-103. vizsgálat

A 121-102. vizsgálat egy 52 hetes, randomizált, kettős vak, IVA/TEZ/ELX-kontrollos vizsgálat volt olyan CF-ban szenvedő betegek bevonásával, akik heterozigóták az *F508del* és egy *CFTR*-mutációra nézve, amely azt jelzi, hogy vagy nem termelődik *CFTR* fehérje, vagy a kloridtranszportra alkalmatlan *CFTR* fehérje termelődik, és nem reagál egyéb *CFTR* modulátorokra (IVA-ra és TEZ/IVA-ra) *in vitro*. Összesen 398, 12 éves vagy idősebb, CF-ban szenvedő beteg kapott IVA/TEZ/ELX-et egy 4 hetes bevezető időszak alatt, majd az 52 hetes kezelési időszakra a D-IVA/TEZ/VNZ vagy az IVA/TEZ/ELX kezelési csoportba randomizálták őket. Az átlagéletkor 30,8 év volt (tartomány: 12,2 év – 71,6 év; 14,3% 18 év alatti), és 41% volt nő, illetve 59% férfi. A 4 hetes bevezető időszak után az átlagos ppFEV₁ a kiinduláskor 67,1 százalékpont volt (tartomány: 28,0, 108,6), az átlagos CFQ-R RD pontszám a kiinduláskor 84,4 volt (tartomány: 22,2; 100), és az átlagos SwCl a kiinduláskor 53,9 mmol/l volt (tartomány: 10,0 mmol/l, 113,5 mmol/l).

A 121-103. vizsgálat egy 52 hetes, randomizált, kettős vak, IVA/TEZ/ELX-kontrollos vizsgálat volt olyan CF-ban szenvedő betegek bevonásával, akik a következő genotípusok valamelyikével rendelkeztek: homozigóta az *F508del* mutációra nézve, heterozigóta az *F508del* és vagy kapuzási vagy reziduális funkció mutációkra nézve, vagy legalább egy IVA/TEZ/ELX-kezelésre reagáló mutációval rendelkezik *F508del* mutáció nélkül. Összesen 573, 12 éves vagy idősebb, CF-ban szenvedő beteg kapott IVA/TEZ/ELX-et egy 4 hetes bevezető időszak alatt, majd az 52 hetes kezelési időszakra a D-IVA/TEZ/VNZ vagy az IVA/TEZ/ELX kezelési csoportba randomizálták őket. Az átlagéletkor 33,7 év volt (tartomány: 12,2 év – 71,2 év; 13,8% 18 év alatti), és 48,9% volt nő, illetve 51,1% férfi. A 4 hetes bevezető időszak után az átlagos ppFEV₁ a kiinduláskor 66,8 százalékpont volt (tartomány: 36,4, 112,5), az átlagos CFQ-R RD pontszám a kiinduláskor 85,7 volt (tartomány: 27,8, 100), és a véréjték átlagos kloridszintje a kiinduláskor 42,8 mmol/l volt (tartomány: 10,0 mmol/l, 113,3 mmol/l).

Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban a ppFEV₁ kiinduláshoz viszonyított átlagos abszolút változásának non-inferioritását értékelte a 24. hét végéig. A fő másodlagos végpont a véréjték kloridszint átlagos abszolút változásának superioritását értékelte a kiinduláshoz képest a 24. hét végéig.

A 121-102. és a 121-103. vizsgálatok legfontosabb hatásossági eredményeinek összefoglalását lásd az 5. táblázatban.

5. táblázat: A 121-102. és a 121-103. vizsgálatok hatásossági elemzései					
Elemzés*	Statisztikai paraméter	121-102. vizsgálat		121-103. vizsgálat	
		D-IVA/TEZ/ VNZ n = 196	IVA/TEZ/ELX n = 202	D-IVA/TEZ/ /VNZ n = 284	IVA/TEZ/ELX n = 289
Elsődleges					
Kiindulási ppFEV ₁ (százalékpont)	Átlag (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
ppFEV ₁ abszolút változása a kiindulástól a 24. hét végéig (százalékpont)	n	187	193	268	276
	LS átlag (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	LS átlagos különbség, 95%-os CI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	p-érték (egyoldalú) non-inferioritáshoz [†]	< 0,0001		< 0,0001	
Fő másodlagos					
Kiindulási SwCl (mmol/l)	Átlag (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
SwCl abszolút változása a kiindulástól a 24. hét végéig (mmol/l)	n	185	194	270	276
	LS átlag (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	LS átlagos különbség, 95%-os CI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	p-érték (kétoldalú)	< 0,0001		0,0034	

5. táblázat: A 121-102. és a 121-103. vizsgálatok hatásossági elemzései					
Elemzés*	Statisztikai paraméter	121-102. vizsgálat		121-103. vizsgálat	
		D-IVA/TEZ/ VNZ n = 196	IVA/TEZ/ELX n = 202	D-IVA/TEZ/ /VNZ n = 284	IVA/TEZ/ELX n = 289
Egyéb másodlagos [§]					
Az 52. hét végéig bekövetkezett pulmonalis exacerbatiók száma	Események száma	67	90	86	79
	Éves eseményráta	0,32	0,42	0,29	0,26
	Kezelések közötti különbség, 95%-os CI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
A CFQ-R RD pontszám abszolút változása a kiinduláshoz képest a 24. hét végéig (pont)	n	186	192	268	270
	LS átlag (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	LS átlagos különbség, 95%-os CI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; CI: konfidenciaintervallum; SE: standard hiba; CFQ-R RD: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív (légzőrendszeri domén); SwCl: verejték kloridszintje Megjegyzés: Az elemzések a teljes elemzési halmazon (FAS) alapultak. A meghatározás szerint a FAS-ba minden olyan randomizált alany beletartozik, aki hordozza a kívánt CFTR allél mutációt, és legalább 1 dózist kapott a vizsgálati kezelésből.					
* egy 4 hetes IVA/TEZ/ELX bevezető időszakot végeztek a kezelés kiindulási értékeinek meghatározására.					
† Az előre meghatározott non-inferioritási határ -3,0 százalékpont volt.					
§ Multiplicitáskontroll nélkül.					

A 121-102. és a 121-103. vizsgálatokban a ppFEV₁ átlagos abszolút változása a kiinduláshoz képest és a verejték kloridszintjének abszolút változása a kiinduláshoz képest a 24. hét végéig fennmaradt egészen az 52. hét végéig.

121-105. vizsgálat

A 121-105. vizsgálat egy nyílt elrendezésű vizsgálat volt olyan CF-ban szenvedő betegek körében, akiknek legalább egy, IVA/TEZ/ELX-kezelésre reagáló mutációja volt. A B1 kohorszban a D-IVA/TEZ/VNZ biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát értékelték összesen 78, 6 és 12 év közötti (átlagos életkor 9,1 év [tartomány: 6,2 év és 12,0 év között], 43,6% lány, 56,4% fiú), CF-ban szenvedő betegnél egy 24 hetes kezelési időszak alatt. A B1 kohorszban minden résztvevő IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesült a kiinduláskor. Az átlagos ppFEV₁ a kiinduláskor az IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesülő betegeknél 99,7 százalékpont volt (tartomány: 29,3, 146,0), az átlagos CFQ-R RD pontszám a kiinduláskor az IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesülő betegeknél 84,8 volt (tartomány: 16,7, 100), és az átlagos verejték kloridszint a kiinduláskor az IVA/TEZ/ELX-kezelésben részesülő betegeknél 40,4 mmol/l volt (tartomány: 11,5 mmol/l, 109,5 mmol/l).

A 121-105. vizsgálatban az elsődleges végpontok a B1 kohorsz biztonságossága és tolerálhatósága voltak. A hatásossági végpontok közé tartozott a ppFEV₁ abszolút változása, a SwCl abszolút változása, a CFQ-R légzőszervi domén pontszám abszolút változása, és a pulmonális exacerbációk (PEx) száma a 24. hét végéig.

A hatásossági mutatók összefoglalását lásd a 6. táblázatban.

6. táblázat: Hatásossági elemzések, 121-105. vizsgálat (B1 kohorsz)		
Elemzés	Statisztikai paraméter	D-IVA/TEZ/VNZ n = 78
Másodlagos hatásossági		
Kiindulási ppFEV ₁	Átlag (SD)	99,7 (15,1)
Kiindulási SwCl	Átlag (SD)	40,4 (20,9)

6. táblázat: Hatásossági elemzések, 121-105. vizsgálat (B1 kohorsz)		
Elemzés	Statisztikai paraméter	D-IVA/TEZ/VNZ n = 78
Másodlagos hatásossági		
ppFEV ₁ abszolút változása a kiindulástól a 24. hét végéig (százalékpont)	LS átlag (95%-os CI)	0,0 (-2,0; 1,9)
SwCl abszolút változása a kiindulástól a 24. hét végéig (mmol/l)	LS átlag (95%-os CI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
CFQ-R légzőrendszeri domén abszolút változása a kiindulástól a 24. hét végéig (pont)	LS átlag (95%-os CI)	3,9 (1,5; 6,3)
a 24. hét végéig bekövetkezett pulmonalis exacerbatiók száma	Éves eseményráta	0,15
CI: Konfidenciaintervallum; ppFEV ₁ : a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; SD: szórás; CFQ-R: Átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív		

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a D-IVA/TEZ/VNZ vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A VNZ, a TEZ és a D-IVA farmakokinetikája egészséges felnőtteknél és CF-ban szenvedő betegeknél hasonló. A D-IVA/TEZ/VNZ napi egyszeri adagolásának megkezdését követően a VNZ 20 napon belül, a TEZ 8 napon belül és a D-IVA szintén 8 napon belül éri el a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációt.

A D-IVA/TEZ/VNZ dinamikus egyensúlyi állapotig történő adagolásakor az AUC-érték alapján az akkumuláció aránya körülbelül 6,09 a VNZ, 1,92 a TEZ és 1,74 a D-IVA esetében. A D-IVA/TEZ/VNZ kulcsfontosságú farmakokinetikai paramétereit dinamikus egyensúlyi állapotban a CF-ban szenvedő, 12 éves és idősebb betegeknél a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat: A VNZ, a TEZ és a D-IVA átlagos (SD) farmakokinetikai paramétereit dinamikus egyensúlyi állapotban 12 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegeknél			
Dózis	Hatóanyag	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h} (µg×óra/ml)
250 mg D-IVA /100 mg TEZ /20 mg VNZ	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: standard deviáció (szórás); C _{max} : megfigyelt maximális koncentráció; AUC ₀₋₂₄ : a koncentráció-idő görbe alatti terület dinamikus egyensúlyi állapotban.			

Felszívódás

A VNZ, felszívódásához és a maximális koncentráció (t_{max}) eléréséhez szükséges medián idő (tartomány) körülbelül 7,80 óra (3,70-11,9 óra), a TEZ esetén ez 1,60 óra (1,40-1,70 óra), illetve a D-IVA esetén 3,7 óra (2,7-11,4 óra).

A VNZ expozíciója (AUC) körülbelül 4-6-szorosára növekszik zsíros étellel együtt bevéve, az éhgyomorra történt bevételhez képest. A D-IVA expozíciója körülbelül 3-4-szeresére növekszik zsíros étellel együtt bevéve, az éhgyomorra történt bevételhez képest, míg a TEZ expozíciója a tápláléknak nincs szignifikáns hatása (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A VNZ és a D-IVA több mint 99%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az alfa-1-savas glikoproteinhez. A TEZ körülbelül 99%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz.

A D-IVA/TEZ/VNZ szájon át történő alkalmazását követően a VNZ, átlagos (SD) látszólagos megoszlási térfogata 90,4 l (31,3), a TEZ esetén 123 l (43,2) és a D-IVA esetén 157 l (47,3) volt. Sem a VNZ, sem a TEZ, sem a D-IVA nem mutat eloszlási preferenciát a humán vörösvértestekbe.

Biotranszformáció

A VNZ embernél nagymértékben metabolizálódik, főként a CYP3A4/5 által. A VNZ-nek nincsenek jelentős keringő metabolitjai.

A TEZ embernél nagy mértékben metabolizálódik, főként a CYP3A4/5 által. Egészséges férfi vizsgálati alanyoknál ^{14}C -TEZ 100 mg-os egyszeri dózisának szájon át történő alkalmazása után embernél az M1-TEZ, M2-TEZ és M5-TEZ volt a TEZ három fő keringő metabolitja. Az M1-TEZ hatékonysága a TEZ-éhoz hasonló, és farmakológiailag aktívnek tekinthető. Az M2-TEZ farmakológiailag sokkal kevésbé aktív, mint a TEZ vagy az M1-TEZ, az M5-TEZ pedig nem tekinthető farmakológiailag aktívnek. Egy másik kisebb mennyiségben keringő metabolit, az M3-TEZ, a TEZ közvetlen glükuronidációja útján képződik.

A D-IVA-t elsősorban a CYP3A4/5 metabolizálja. A két fő keringő metabolit, az M1-D-IVA és az M6-D-IVA. Az M1-D-IVA potenciálja körülbelül egyötöde a D-IVA potenciáljának, és farmakológiailag aktívnek tekinthető. Az M6-D-IVA nem tekinthető farmakológiailag aktívnek.

Elimináció

A D-IVA/TEZ/VNZ *per os* alkalmazását követően a VNZ, átlagos (SD) látszólagos clearance-értéke 1,18 (0,455) l/óra, a TEZ ezen értéke 0,937 (0,338) l/óra és a D-IVA ezen értéke 6,52 (2,77) l/óra volt. A fix dózisú D-IVA/TEZ/VNZ kombinációs tabletta alkalmazását követően a VNZ, átlagos (SD) terminális felezési ideje körülbelül 54,0 (10,1) óra, a TEZ ezen értéke 92,4 (23,1) óra, illetve a D-IVA ezen értéke 17,3 (2,67) óra volt. Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a fix dózisú D-IVA/TEZ/VNZ kombinált tabletta alkalmazását követően a VNZ, átlagos (SD) tényleges felezési ideje körülbelül 92,8 (30,2) óra, a TEZ ezen értéke 22,5 (5,85) óra, valamint a D-IVA ezen értéke 19,2 (8,71) óra volt CF-ban szenvedő betegeknél.

Kiválasztás

^{14}C -VNZ önmagában történő *per os* alkalmazása után a radioaktivitás nagyrészt (91,6%) a széklettel ürült, főként metabolitok formájában.

^{14}C -TEZ önmagában történő *per os* beadását követően a dózis túlnyomórészt (72%) a széklettel ürült (változatlan formában vagy M2-TEZ formájában), és körülbelül 14%-át lehetett visszanyerni a vizeletből (főként M2-TEZ formájában), így a dózis beadása utáni 26. napig az átlagosan visszanyert össz mennyiség 86% volt.

A preklinikai adatok azt mutatják, hogy a ^{14}C -D-IVA nagy része a széklettel ürül. A D-IVA fő kiválasztott metabolitjai az M1-D-IVA és az M6-D-IVA voltak. A D-IVA kiválasztása embernél várhatóan hasonló az IVA kiválasztásához, hasonló szerkezetük (deuterált izotopológok) és nem klinikai adatok alapján.

^{14}C -IVA önmagában történő *per os* alkalmazása után az IVA nagyrészt (87,8%) a széklettel ürült, metabolikus átalakulást követően. Az IVA és metabolitjai minimális mennyiségben ürültek a vizelettel (az IVA mindössze 6,6%-a volt visszanyerhető a vizeletből).

Májkárosodás

A D-IVA/TEZ/VNZ-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child-Pugh „C” stádium) szenvedő betegeknél. A D-IVA/TEZ/VNZ egyszeri dózisát követően a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél körülbelül 30%-kal alacsonyabb teljes VNZ-expozíciót, hasonló mértékű teljes TEZ-expozíciót, és 20%-kal alacsonyabb teljes D-IVA-expozíciót tapasztaltak, az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges alanyokhoz képest.

Vesekárosodás

A VNZ, a TEZ és a D-IVA vizelettel történő kiválasztása elhanyagolható (lásd Elimináció).

A VNZ-t önmagában vagy TEZ-zel és D-IVA-val kombinációban nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban és CF-ben szenvedő betegeknél (eGFR kevesebb mint 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben és CF-ben szenvedő betegeknél. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a VNZ-expozíció hasonló volt az enyhe ($n = 126$; eGFR $60 - < 90$ ml/perc/ $1,73 \text{ m}^2$) és a közepesen súlyos fokú ($n = 2$; eGFR $30 - < 60$ ml/perc/ $1,73 \text{ m}^2$) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mint a normál vesefunkciójú ($n = 580$; eGFR 90 ml/perc/ $1,73 \text{ m}^2$ vagy nagyobb) betegeknél.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a TEZ-expozíció hasonló volt az enyhe fokú ($n = 172$; eGFR $60 - < 90$ ml/perc/ $1,73 \text{ m}^2$) és a közepesen súlyos fokú ($n = 8$; eGFR $30 - < 60$ ml/perc/ $1,73 \text{ m}^2$) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mint a normál vesefunkciójú ($n = 637$; eGFR 90 ml/perc/ $1,73 \text{ m}^2$ vagy nagyobb) betegeknél.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a D-IVA-expozíció hasonló volt az enyhe fokú ($n = 132$; eGFR $60 - < 90$ ml/perc/ $1,73 \text{ m}^2$) és a közepesen súlyos fokú ($n = 2$; eGFR $30 - < 60$ ml/perc/ $1,73 \text{ m}^2$) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mint a normál vesefunkciójú ($n = 577$; eGFR 90 ml/perc/ $1,73 \text{ m}^2$ vagy nagyobb) betegeknél (lásd 4.2 pont).

Rassz

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a fehér bőrű ($n = 664$) és a nem fehér bőrű ($n = 44$) betegeknél a rassznak nem volt klinikailag számottevő hatása a VNZ expozíciójára. A nem fehér rasszokba 9 fekete bőrű vagy afroamerikai, 7 ázsiai, 7 többféle rasszba tartozó származású, 2 amerikai indián vagy alaszki őslakos, 2 egyéb etnikai származású, és 17 nem azonosított származású beteg tartozott.

A nagyon korlátozott mennyiségű populációs farmakokinetikai adatok azt jelzik, hogy a fehér bőrű ($n = 652$) és a nem fehér bőrű ($n = 8$) betegeknél a TEZ-expozíció hasonló. A nem fehér bőrű betegek közül 5 beteg volt fekete bőrű vagy afroamerikai, 3 pedig Hawaii őslakos vagy más csendes-óceáni szigetekről származó.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a rassz nincs klinikailag jelentős hatással a D-IVA farmakokinetikájára fehérreknél ($n = 670$) és nem fehérreknél ($n = 41$). A nem fehér rasszokba 18 fekete vagy afroamerikai, 2 ázsiai, 3 többféle rasszba tartozó származású, 1 egyéb etnikai származású és 17 nem azonosított származású beteg tartozott.

Nem

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján nincs klinikailag releváns különbség a VNZ (433 férfi, szemben a 275 nővel), a TEZ és a D-IVA expozíciójában a férfiak és a nők között.

Idősek

A D-IVA/TEZ/VNZ klinikai vizsgálataiba két, legalább 65 éves CF-ban szenvedő embert vontak be. Ez a betegszám nem elegendő annak megállapításához, hogy másképpen reagálnak-e, mint a CF-ban szenvedő fiatalabbak (lásd 4.2 és 4.4 pont).

6 és 18 év közötti, CF-ban szenvedő gyermekek és serdülők

A III. fázisú vizsgálatokban megfigyelt, populációs PK-elemzéssel meghatározott VNZ-, TEZ- és D-IVA-expozíciók a 8. táblázatban szerepelnek korcsoportok szerint. A 6 és 18 éves kor közöttieknek a VNZ-, TEZ- és D-IVA-expozíció a CF-ban szenvedő felnőtteknél megfigyelt tartományon belül van.

8. táblázat: Átlagos (SD) vanzakaftor-, tezakaftor- és deutivakaftor-expozíció korcsoportonként						
Korcsoport	Testtömeg	Dózis	VNZ AUC _{0-24 h} (µg×óra/ml)	TEZ AUC _{0-24 h} (µg×óra/ml)	M1-TEZ AUC _{0-24 h, ss} (µg×óra/ml)	D-IVA AUC _{0-24 h} (µg×óra/ml)
6 és <12 év közötti	< 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 és <18 év közötti	- (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 év	- (n = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: standard deviáció; AUC _{0-24h} : koncentráció-idő görbe alatti terület dinamikus egyensúlyi állapotban; qd: naponta egyszer.						

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Vanzakaftor

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Termékenység és vemhesség

A VNZ nem volt teratogén patkányoknál 10 mg/ttkg/nap és nyulaknál 40 mg/ttkg/nap dózisban (a VNZ AUC-értékei alapján ez az ajánlott maximális humán dózis [*maximum recommended human dose* – MRHD] körülbelül 30-szorosa és 22-szerese).

A VNZ nem volt hatással a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre patkányoknál 12,5 mg/ttkg/nap *per os* dózissal hímeknél és 10 mg/ttkg/nap dózissal nőstényeknél (a vanzakaftor AUC-értéke alapján ez az MRHD körülbelül 19-szerese hímeknél, és körülbelül 30-szorosa nőstényeknél). Vemhes patkányoknál a VNZ placentán történő átjutását figyelték meg.

Tezakaftor

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai

jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Vemhes patkányoknál a TEZ placentán történő átjutását figyelték meg.

A 7-35. posztnatális napokon expozíciónak kitett patkányokkal végzett juvenilis toxicitási vizsgálatok során mortalitást és moribund állapotot észleltek, még kis dózisok mellett is. Az elváltozások dóziszfüggőek voltak, és általában súlyosabbnak bizonyultak, ha a tezakafter adagolását a posztnatális időszak korábbi szakaszában kezdték meg. A 21-49. posztnatális napokon történt expozíció patkányoknál nem okozott toxicitást a legnagyobb dózis mellett, amely körülbelül kétszerese volt a tervezett humán expozíciónak. A tezakafter és metabolitja, az M1-TEZ, a P-glikoprotein szubsztrátja. Fiatalabb patkányoknál a P-glikoprotein aktivitásának alacsonyabb szintje az agyban a tezakafter és az M1-TEZ magasabb agyi szintjét eredményezte. Ezek az eredmények valószínűleg nem relevánsak a javallatban szereplő 6 éves és idősebb gyermekek esetében, akiknél a P-glikoprotein expressziós szintek megegyeznek a felnőtteknél megfigyelt szintekkel.

Termékenység és vemhesség

A TEZ-nek nem volt hatása a termékenységre és a korai embrionális fejlődésre patkányoknál 200 mg/ttkg/nap *per os* dózissig hímeknél és 100 mg/ttkg/nap dózissig nőstényeknél (a tezakafter AUC-értéke alapján ez az MRHD körülbelül 3-szorosa hímeknél és 3-szorosa nőstényeknél).

Deutivakafter

A D-IVA az IVA deuterált izotopológja, amelyek toxikológiai profiljai közt hasonlóság van, amit egy 13 hetes patkányokon végzett toxikológiai vizsgálat során állapították meg. További toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek D-IVA-ral, mivel az IVA-ral kapcsolatos toxikológiai adatok elegendőek a D-IVA toxikológiai profiljának meghatározásához.

Az IVA-hoz hasonlóan, a hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Termékenység és vemhesség (IVA)

A termékenységgel kapcsolatosan észlelt eltérések esetében hím patkányoknál az a dózis, amely mellett nem figyeltek meg ártalmas hatásokat (*no observed adverse effect level* – NOAEL) 100 mg/ttkg/nap volt (az IVA és metabolitjainak összesített AUC-értékei alapján az MHRD nyolcszorosa), nőstény patkányoknál pedig 100 mg/ttkg/nap (az IVA és metabolitjainak összesített AUC-értékei alapján az MHRD ötszöröse).

A pre- és posztnatális vizsgálatban az IVA csökkenést idézett elő a túlélésben, valamint a laktációs mutatókban, továbbá a kölykök testtömegének csökkenését okozta. Az a dózis, amely mellett nem figyeltek meg ártalmas hatásokat (NOAEL) az utódok életképessége és növekedése tekintetében, olyan expozíciós szintet eredményez, ami az MRHD alkalmazása esetén egy felnőtt embernél kialakuló, az IVA és metabolitjai szisztémás expozíciójának kb. 5-szöröse. Vemhes patkányoknál és nyulaknál az IVA placentán történő átjutását figyelték meg.

Fiatal állatok

Cataracta előfordulását figyelték meg olyan fiatal patkányoknál, amelyeknél a 7. posztnatális naptól a 35. posztnatális napig az IVA dózisszintje 10 mg/ttkg/nap vagy magasabb volt (az IVA és metabolitjainak szisztémás expozíciója alapján számítva az MRHD 0,3-szorosa). Ezt a rendelkezést nem figyelték meg a 7-17. vemhességi napon IVA-ral kezelt patkány anyáállatoktól származó magzatoknál, a születés utáni 20. napig a tejfogyasztás útján bizonyos mértékben IVA-nak kitett patkánykölyköknél, 7 hetes patkányoknál, vagy IVA-ral kezelt 3,5-5 hónapos kutyáknál. E megfigyelések potenciális jelentősége az emberre nézve nem ismert (lásd 4.4 pont).

Deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor

A kombináció alkalmazásával patkányokon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok – melyek során VNZ-t, TEZ-t és D-IVA-t adtak együtt az additív és/vagy szinergista toxicitás lehetőségének vizsgálata céljából – eredményei nem jeleztek váratlan toxicitást vagy kölcsönhatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

kroszkarmellóz-nátrium (E468)
hipromellóz (E464)
hipromellóz-acetát-szukcinát
magnézium-sztearát (E470b)
mikrokristályos cellulóz (E460(i))
nátrium-laurilszulfát (E487)

Filmbevonat

kármin (E120)
brilliantkék FCF alumínium lakk (E133)
hidroxipropilcellulóz (E463)
hipromellóz (E464)
vörös vas-oxid (E172)
talkum (E553b)
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmtabletta

3 év

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmtabletta

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Hőformázott PVC [poli(vinil-klorid)] fóliára laminált PCTFE (poliklór-trifluor-etilén) fóliából készült buboréksomagolás, buboréksomagolás fedőfóliával (alumínium) lezárva.

Kiszerelés

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmtabletta

56 db tablettát tartalmazó kiszerelés (4 db buborécsomagolás, egyenként 14 db tablettával).

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmtabletta

84 db tablettát tartalmazó kiszerelés (4 db buborécsomagolás, egyenként 21 db tablettával).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK DÁTUMA:

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. június 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/en>).

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Észak-Írország
BT63 5UA
Egyesült Királyság

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES) (VX24-121-107): A deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében a cisztás fibrózis kezelésében olyan, legalább 6 éves embereknél, akik legalább egy nem I. osztályú mutációt hordoznak a cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) génjében, beleértve azokat az embereket is, akiknek két nem-F30KTR mutációja van (azaz N1303K, nem kanonikus splice, és FRT adatokkal alátámasztott mutációk), a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egy, a betegnyilvántartásból származó adatokon alapuló, nem intervenciós vizsgálatot kell elvégeznie és benyújtania egy elfogadott protokoll szerint.	Végleges CSR 2030. december

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg deutivacaftort, 50 mg tezacaftort és 10 mg vanzacaftort tartalmaz (vanzacaftor-kalcium-dihidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát egészben nyelje le.

A tablettákat zsírtartalmú étel fogyasztása közben vegye be.

Vegyen be két tablettát naponta egyszer

Itt nyissa fel

A lezárásához csúsztassa be alul a fület

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1943/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Vertex

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg deutivakaftort, 20 mg tezakaftort és 4 mg vanzakaftort tartalmaz (vanzakaftor-kalcium-dihidrát formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

84 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát egészben nyelje le.

A tablettákat zsírtartalmú étel fogyasztása közben vegye be.

Vegyen be három tablettát naponta egyszer

Itt nyissa fel

A lezárásához csúsztassa be alul a fület

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1943/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Vertex

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Alyftrek és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Alyftrek szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Alyftrek-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Alyftrek-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Alyftrek és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az **Alyftrek tablettá** három hatóanyagot tartalmaz: deutivakaftort, tezakaftort és vanzakaftort.

Az Alyftrek olyan, legalább 6 éves CF-os betegek kezelésére alkalmazható, akik legalább egy, az **Alyftrek-re reagáló mutációt hordoznak** a CFTR (*cisztás fibrózis transzmembrán vezetőképesség-szabályozó*) génen. A cisztás fibrózis (CF) örökletes betegség, amelyben a tüdőt és az emésztőrendszert sűrű, tapadós nyák tömítheti el. Az Alyftrek hosszú távú kezelésre szolgál.

Az Alyftrek a CFTR nevű fehérjén hat. Ez a fehérje sérült a CF-ban szenvedő bizonyos egyéneknél, akik a CFTR-gén mutációját hordozzák. A vanzakaftor és a tezakaftor növeli a CFTR fehérje mennyiségét a sejtfelszínen, míg a deutivakaftor hatására jobban működik a fehérje.

Az **Alyftrek** a tüdő működésének javításával **segíti a légzést**. Azt is észlelheti, hogy az eddigiekhez képest kevesebbszer lesz beteg, vagy könnyebben gyarapodik a testsúlya.

2. Tudnivalók az Alyftrek szedése előtt

Ne szedje az Alyftrek-et:

- **ha allergiás** a deutivakaftorra, tezakaftorra, vanzakaftorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Tájékoztassa kezelőorvosát, és ne szedje a tablettákat, amennyiben ez igaz Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- **Májkárosodást és a májfunkció romlását figyelték meg néhány májbetegségben szenvedő vagy májbetegségben nem szenvedő, ivakaftort/tezakaftort/elexakaftort szedő betegnél, amely az Alyftrek-kel azonos vagy hasonló hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer. A májműködés romlása súlyos lehet, és májátültetést tehet szükségessé.**
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha májbetegsége van, vagy volt korábban.**

Kezelőorvosa az Alyftrek-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt végeztetni fog néhány **vérvizsgálatot az Ön májműködésének ellenőrzése céljából**, különösen, ha korábban magas májenzimszintek fordultak elő vérvizsgálati leletében. CF-ban szenvedő és Alyftrek-et szedő betegeknél gyakran fordulnak elő emelkedett májenzimszintek a vérben.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben bármilyen májbetegségre utaló jelet észlel. Ezek a 4. pontban vannak felsorolva.

- Az Alyftrek alkalmazása mellett depresszióról és szorongásról számoltak be. **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát amennyiben a depresszióra vagy egyéb pszichiátriai zavarokra utaló alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja saját magán (vagy egy gyógyszert szedő személynél):** levertség vagy megváltozott hangulat, szorongás, rossz érzések, illetve önkárosító vagy öngyilkossági gondolatok, alvászavarok és/vagy rendellenes viselkedés (lásd 4. pont).
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vesebetegsége van, vagy volt korábban.**
- **Ha két I. osztályú mutációt hordoz** (olyan, amely miatt nincs CFTR fehérje termelése), akkor ne szedje az Alyftrek-et, mivel várhatóan nem fog reagálni erre a kezelésre.
- Az Alyftrek-kezelés megkezdése előtt **tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön **szervátültetésen** esett át.
- **Beszéljen kezelőorvosával, ha korábban már szedett egyéb tezakaftort vagy ivakaftort tartalmazó készítményt és annak szedését mellékhatások jelentkezése miatt átmenetileg vagy véglegesen abbahagyta.** Lehet, hogy kezelőorvosa gyakrabban szeretné ellenőrizni az Ön állapotát.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hormonális fogamzásgátlót szed**, például fogamzásgátló tablettát. Ez azt jelentheti, hogy az Alyftrek szedése alatt Önnél nagyobb a valószínűsége a bőrkiütések kialakulásának. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az Alyftrek szedése során bőrkiütés jelentkezik.
- **Kezelőorvosa szemészeti vizsgálatokat** végeztethet az Alyftrek-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt. A látást nem befolyásoló szemlencsehomály (szürkehályog) jelentkezett néhány ivakaftorral kezelt gyermekeknél és serdülőnél. Az ivakaftor hasonlít az Alyftrek egyik hatóanyagára, a deutivakaftorra.

6 évesnél fiatalabb gyermekek

Ezt a gyógyszert 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem szabad alkalmazni, mivel nem ismert, hogy az Alyftrek biztonságos, illetve hatásos-e ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és az Alyftrek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják az Alyftrek hatását, vagy fokozhatják a mellékhatások előfordulásának valószínűségét. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa módosíthatja valamelyik gyógyszerének adagját, ha ezek bármelyikét szedi.

- **Gombaellenes gyógyszerek** (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a flukonazol, az itraconazol, a ketokonazol, a pozakonazol és a vorikonazol.
- **Antibiotikumok** (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a klaritromicin, az eritromicin, a rifampicin, a rifabutin és a telitromicin.
- **Görcsroham elleni gyógyszerek** (epilepszia és epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a karbamazepin, a fenobarbitál és a fenitoin.
- **Gyógynövénykészítmények**. Ezek közé tartozik a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).
- **Immunszuppresszív gyógyszerek** (szervátültetés után alkalmazzák). Ezek közé tartozik a ciklosporin, az everolimus, a szilrolimus és a takrolimus.
- **Szívglükozidok** (bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a digoxin.
- **Véralvadásgátlók** (vérrögzépződés megelőzésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a warfarin.
- **Cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek**. Ezek közé tartozik a glimepirid és a glipizid.
- **Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek**. Ezek közé tartozik a verapamil.

Az étel és az ital hatása az Alyftrek-re

A kezelés alatt kerülje a grépfrúttartalmú ételek és italok fogyasztását, mert ezek fokozhatják az Alyftrek mellékhatásait azáltal, hogy megnövelik a szervezetben található Alyftrek mennyiségét.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt **beszéljen kezelőorvosával**.

- **Terhesség:** Kezelőorvosa segít Önnek eldönteni, hogy mi a legjobb kezelési lehetőség az Ön és gyermeke szempontjából.
- **Szoptatás:** A tezakafort kimutatták a szoptatott csecsemők szervezetében. Nem áll rendelkezésre elegendő információ annak megállapítására, hogy a vanzakafort vagy a deutivakafort átjut-e az anyatejbe, azonban az ivakafort kimutatták a szoptatott csecsemők szervezetében. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a szoptatás előnyét a gyermeke, valamint a terápia előnyét az Ön szempontjából, hogy segítsen Önnek eldönteni, hogy a szoptatást vagy a kezelést hagyja-e abba.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Alyftrek szédülést okozhat. Ha szédülést tapasztal, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne kezeljen gépeket, amíg a tünetei el nem múlnak.

Az Alyftrek nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Alyftrek-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Alyftrek tablettát két, különböző mennyiségű hatóanyagot tartalmazó formában kerül forgalomba. A pontos adagot kezelőorvosa fogja meghatározni Önnek.

Ajánlott adag 6 éves és idősebb betegek számára:

Testtömeg	Napi adag	Hatóanyag-tartalom
40 kg-nál kisebb testtömegű betegek	Három kerek tablettá, naponta egyszer	50 mg deutivakaftor/ 20 mg tezakaftor/4 mg vanzakaftor
40 kg-nál nagyobb testtömegű betegek	Két kapszula alakú tablettá, naponta egyszer	125 mg deutivakaftor/ 50 mg tezakaftor/10 mg vanzakaftor

Az Alyftrek tablettákat zsírtartalmú étellel vegye be. Például olyan ételek, illetve kísértkezések tartalmazznak zsírt, amelyek vajjal vagy olajjal készültek, illetve amelyek tojást tartalmazznak. Egyéb zsírtartalmú ételek:

- sajt, teljes tej, teljes tejből készült tejtermékek, joghurt, csokoládé;
- húsok, olajos hal;
- avokádó, humusz vagy szója alapú termékek (tofu);
- olajos magvak, zsírt tartalmazó müzliszeletek vagy italok.

Az Alyftrek szedése alatt kerülje a grépfrúttartalmú ételek és italok fogyasztását. A további részleteket lásd Az étel és az ital hatása az Alyftrek-re cím alatt a 2. pontban.

A tablettákat egészben nyelje le. A tablettát lenyelés előtt nem szabad szétrágni, összetörni vagy eltörni.

A tablettákat minden nap közel azonos időben vegye be. A tablettát szájon át kell alkalmazni.

Folytatnia kell minden jelenleg alkalmazott egyéb gyógyszerének a szedését, kivéve, ha kezelőorvosa az alkalmazás abbahagyására utasítja.

Ha közepesen súlyos májbetegsége van, ez a gyógyszer nem ajánlott, de kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazható-e Önnél ez a gyógyszer.

Ha súlyos májbetegsége van, nem szedheti ezt a gyógyszert. Lásd még a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt a 2. pontban.

Ha az előírtnál több Alyftrek-et vett be

Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Ha lehetséges, vigye magával a gyógyszert és ezt a beteg tájékoztatót. Előfordulhat, hogy mellékhatásokat tapasztal, köztük az alábbi, 4. pontban felsorolt mellékhatásokat.

Ha elfelejtette bevenni az Alyftrek-et

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, számolja ki, hogy mennyi idő telt el azóta, hogy elfelejtette bevenni az adagot.

- Ha **kevesebb mint 6 óra** telt el az adag kihagyása óta, mihamarabb vegye be a kihagyott tablettákat, a továbbiakban folytassa a szokásos adagolási rend szerint.
- Ha **több mint 6 óra telt el** a kihagyott adag óta, ne vegye be a kihagyott adagot, és a következő napon folytassa az eredeti adagolási rend szerint.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Alyftrek szedését

Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mennyi ideig kell szednie az Alyftrek-et. Fontos, hogy a gyógyszert rendszeresen szedje. Ne változtasson az adagoláson, kivéve, ha kezelőorvosa kéri erre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Májbetegségek lehetséges jelei

CF-ban szenvedő, Alyftrek-et szedő betegeknél gyakran fordulnak elő emelkedett májenzimszintek a vérben. Az alábbiak májbetegség jelei lehetnek:

- fájdalom vagy kellemetlen érzés a has jobb felső részén;
- a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése;
- étvágytalanság;
- hányinger vagy hányás;
- sötét színű vizelet.

Depresszió. Tünetei közé tartozik a levertség vagy megváltozott hangulat, a szorongás vagy rossz érzések jelentkezése.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik tünetet észleli.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- emelkedett májenzimszintek (a májműködési zavar jelei);
- fejfájás;
- hasmenés;
- hasi fájdalom;
- orrdugulás;
- felső légúti (orr és torok) fertőzés;
- influenza;
- torok kipirosodása vagy torokfájdalom (garatfájdalom);
- szédülés;
- baktériumok a köpetben.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- depresszió;
- bőrkürités;
- megemelkedett kreatin-foszfokináz-szint (izomlebonlás jele), amely vérvizsgálattal mutatható ki;
- szorongás;
- orrfolyás (rinitisz);
- fül-fájás;
- kellemetlen érzés a fülben;
- torok kipirosodása;
- fülszengés vagy fülzúgás (tinnitus);
- a dobhártya fokozott vérátáramlása, ami pirosságot és gyulladást okozhat (dobhártya-hiperémia);
- a belső fül idegeinek problémái, ami a hallást és az egyensúlyérzékletet érintheti (vesztibuláris zavar);
- az orrmelléküregek és a homloküreg rendellenességei (pangó váladék);
- émelygés (hányinger);
- csomó az emlőben.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- emlőgyulladás;
- fül-dugulás (pangó váladék a fülben);
- férfiaknál az emlő megnagyobbodása (ginekomasztia);
- mellbimbó elváltozása;
- mellbimbófájdalom.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Alyftrek-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Alyftrek?

- A készítmény hatóanyagai a deutivakaftor, a tezakaftor és a vanzakaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmtabletta

50 mg deutivakaftort, 20 mg tezakaftort és 4 mg vanzakaftort tartalmaz (vanzakaftor-kalcium-dihidrát formájában) filmtablettánként.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmtabletta

125 mg deutivakaftort, 50 mg tezakaftort és 10 mg vanzakaftort tartalmaz (vanzakaftor-kalcium-dihidrát formájában) filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: kroszkarmellóz-nátrium (E468), hipromellóz (E464), hipromellóz-acetát-szukcinát, magnézium-sztearát (E470b), mikrokristályos cellulóz (E460(i)) és nátrium-lauril-szulfát (E487).
- Filmbevonat: kármin (E120), brillantkék FCF alumínium lakk (E133), hidroxipropilcellulóz (E463), hipromellóz (E464), vörös vas-oxid (E172), talkum (E553b) és titán-dioxid (E171).

Az Alyftrek összetevőire vonatkozó fontos információkat lásd a 2. pont végén.

Milyen az Alyftrek külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmtabletta lila, kerek tablettá, egyik oldalán "V4" mélynyomású jelöléssel, másik oldala sima.

Az Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmtabletta lila, kapszula alakú tabletták, egyik oldalán "V10" mélynyomású jelöléssel, másik oldala sima.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Észak-Írország
BT63 5UA
Egyesült Királyság

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.