

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg compresse rivestite con film
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di deutivacaftor, 20 mg di tezacaftor e calcio vanzacaftor diidrato equivalente a 4 mg di vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di deutivacaftor, 50 mg di tezacaftor e calcio vanzacaftor diidrato equivalente a 10 mg di vanzacaftor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg compresse rivestite con film

Compressa rotonda di colore viola, con "V4" impresso su un lato e liscia sull'altro (diametro di 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg compresse rivestite con film

Compressa a forma di capsula di colore viola, con "V10" impresso su un lato e liscia sull'altro (diametro di 15 mm × 7 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Alyftrek compresse è indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno almeno una mutazione non di Classe I del gene regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*) (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Alyftrek deve essere prescritto esclusivamente da operatori sanitari esperti nel trattamento della FC. Se non è noto il genotipo della persona affetta da FC, sulla base di dati clinici e/o *in vitro*, con un metodo di genotipizzazione accurato e validato (utilizzando un saggio di genotipizzazione) deve essere confermata la presenza di almeno una mutazione *CFTR* responsiva (vedere paragrafo 5.1). Alyftrek

deve essere usato solamente in pazienti con diagnosi di FC. La diagnosi di FC deve basarsi sulle linee guida diagnostiche e sul giudizio clinico.

Esiste un limitato numero di pazienti affetti da FC che presentano mutazioni non elencate nella Tabella 4, che possono essere responsive al trattamento. In tali casi, e sotto stretta supervisione medica, il trattamento può essere considerato qualora il medico ritenga che i potenziali benefici superino i potenziali rischi. Questo esclude i pazienti affetti da FC con due mutazioni di Classe I (nullo) (mutazioni note per non produrre la proteina CFTR), poiché non ci si aspetta che rispondano alla terapia con modulatori (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 5.1).

Per tutti i pazienti, prima di iniziare il trattamento, è raccomandato il monitoraggio delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina totale, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e, successivamente, ogni anno. Per i pazienti con anamnesi positiva per malattia epatica o livelli elevati di transaminasi, deve essere considerato un monitoraggio più frequente (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

I pazienti adulti e quelli pediatrici, di età pari o superiore a 6 anni, devono ricevere la dose indicata nella Tabella 1.

Tabella 1. Raccomandazioni posologiche per persone con FC di età pari o superiore a 6 anni		
Età	Peso	Dose raccomandata (una volta al giorno)
≥ 6 anni	< 40 kg	Tre compresse di deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
	≥ 40 kg	Due compresse di deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg

Ogni dose deve essere assunta integralmente, con alimenti contenenti grassi, una volta al giorno, ogni giorno approssimativamente alla stessa ora (vedere Modo di somministrazione).

Dose dimenticata

Se sono trascorse 6 ore o meno dalla dose dimenticata, la dose deve essere assunta non appena possibile e il programma originario deve essere continuato il giorno successivo.

Se sono trascorse più di 6 ore dalla dose dimenticata, questa dose deve essere saltata e il programma originario deve essere continuato il giorno successivo.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (ad es., fluconazolo, eritromicina, verapamil) o con forti inibitori del CYP3A (ad es., ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina o claritromicina), la dose deve essere ridotta come raccomandato nella Tabella 2 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Tabella 2. Schema posologico per l'uso concomitante con moderati o forti inibitori del CYP3A			
Età	Peso	Moderati inibitori del CYP3A	Forti inibitori del CYP3A
≥ 6 anni	< 40 kg	Due compresse di deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg, a giorni alterni	Due compresse di deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg, una volta alla settimana
	≥ 40 kg	Una compressa di deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg, a giorni alterni	Una compressa di deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg, una volta alla settimana

Popolazioni speciali

Anziani

Per gli anziani non è raccomandato un adeguamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A)

Non è raccomandato un adeguamento della dose. Le prove di funzionalità epatica devono essere attentamente monitorate (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B)

Uso non raccomandato. D-IVA/TEZ/VNZ deve essere considerato solo in presenza di una chiara necessità medica e se i benefici superano i rischi. In caso di utilizzo, non è raccomandato un adeguamento della dose. Le prove di funzionalità epatica devono essere attentamente monitorate (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C)

Non deve essere usato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Per le persone affette da FC con lieve o moderata compromissione renale, non è raccomandato un adeguamento della dose. Non vi è esperienza in pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di D-IVA/TEZ/VNZ nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati da sperimentazioni cliniche. D-IVA/TEZ/VNZ non deve essere usato in bambini di età inferiore a 1 anno, a causa dei risultati correlati alla sicurezza osservati negli studi in ratti giovani condotti con tezacaftor (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Per uso orale. Le persone con FC devono essere informate di ingerire le compresse intere. Le compresse non devono essere masticate, frantumate o spezzate prima di essere ingerite, poiché attualmente non vi sono dati clinici disponibili a supporto di altre modalità di somministrazione.

Le compresse devono essere assunte con alimenti contenenti grassi. Esempi di pasti o spuntini contenenti grassi sono quelli preparati con burro o oli, o quelli contenenti uova, formaggi, frutta secca, latte intero o carne (vedere paragrafo 5.2).

Durante il trattamento, gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo devono essere evitati (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Aumento delle transaminasi e lesione epatica

Nei primi 6 mesi di trattamento sono stati segnalati casi di insufficienza epatica con conseguente trapianto, in pazienti con e senza malattia epatica avanzata preesistente, che assumevano un medicinale contenente elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, che contiene un principio attivo identico (tezacaftor) e uno simile (ivacaftor) ad Alyftrek. Nelle persone affette da FC è comune un aumento delle transaminasi ed è stato osservato in alcune persone affette da FC trattate con D-IVA/TEZ/VNZ (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA, gli aumenti delle transaminasi sono stati talvolta associati a concomitanti aumenti della bilirubina totale. Per tutte le persone con FC, sono raccomandate valutazioni delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina totale prima di iniziare il trattamento, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e, successivamente, ogni anno. Per le persone affette da FC, con anamnesi positiva per malattia epatica o livelli di transaminasi elevati, deve essere considerato un monitoraggio più frequente.

Se un paziente sviluppa segni o sintomi clinici indicativi di lesione del fegato (ad es., itterizia e/o urine scure, nausea o vomito inspiegabili, dolore al quadrante addominale superiore destro o anoressia), il trattamento deve essere interrotto e le transaminasi sieriche e la bilirubina totale devono essere tempestivamente determinate. In caso di ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma (ULN) o di ALT o AST > 3 volte l'ULN, con bilirubina > 2 volte l'ULN, la somministrazione deve essere interrotta. Le analisi di laboratorio devono essere attentamente monitorate, fino alla risoluzione delle anomalie. Dopo la risoluzione, devono essere considerati i benefici e i rischi della ripresa del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2). I pazienti che riprendono il trattamento dopo un'interruzione, devono essere attentamente monitorati.

Nelle persone affette da FC, con preesistente malattia epatica avanzata (ad es., cirrosi, ipertensione portale), D-IVA/TEZ/VNZ deve essere usato con cautela e solo se i benefici attesi superano i rischi. In caso di utilizzo, dopo l'inizio del trattamento, questi pazienti devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Pazienti che hanno interrotto o sospeso un medicinale contenente tezacaftor o ivacaftor a causa di reazioni avverse

In pazienti che hanno precedentemente interrotto o sospeso il trattamento con un medicinale contenente tezacaftor o ivacaftor a causa di reazioni avverse, non sono disponibili dati di sicurezza per D-IVA/TEZ/VNZ. In tali pazienti, prima di usare D-IVA/TEZ/VNZ devono essere considerati i benefici e i rischi. Nel caso in cui D-IVA/TEZ/VNZ venga utilizzato, questi pazienti devono essere attentamente monitorati, come clinicamente appropriato.

Compromissione epatica

Il trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata non è raccomandato. Nelle persone affette da FC, con compromissione epatica moderata, l'uso di D-IVA/TEZ/VNZ deve essere considerato solo in presenza di una chiara necessità medica e se i benefici attesi superano i rischi. In caso di utilizzo, non è necessario un adeguamento della dose.

I pazienti con compromissione epatica severa non devono essere trattati con D-IVA/TEZ/VNZ (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Depressione e altri disturbi psichiatrici

In pazienti trattati con D-IVA/TEZ/VNZ, sono state segnalate depressione e ansia. In pazienti che assumevano un medicinale contenente elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, che contiene un principio

attivo identico (tezacaftor) e un principio attivo simile (ivacaftor) ad Alyftrek, sono stati segnalati casi di alterazioni del comportamento e insonnia.

In alcuni casi, dopo l'interruzione del trattamento, è stato segnalato un miglioramento dei sintomi. I pazienti (e le persone che li assistono) devono essere informati della necessità di monitorare l'eventuale comparsa di umore depresso, pensieri suicidi, disturbi del sonno o insolite alterazioni del comportamento e avvertiti di informare il medico nel caso si manifestino tali sintomi (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione renale

In persone affette da FC, con compromissione renale severa/nefropatia allo stadio terminale, non vi è esperienza con D-IVA/TEZ/VNZ. Pertanto, si raccomanda cautela in tale popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Mutazioni che prevedibilmente non rispondono alla terapia con modulatori

Ci si aspetta che i pazienti con un genotipo costituito da due mutazioni *CFTR* note per non produrre la proteina CFTR (ossia due mutazioni di Classe I) non rispondano al trattamento.

Studi clinici che comparano D-IVA/TEZ/VNZ con TEZ/IVA o IVA

In pazienti che non presentano le varianti *F508del*, non sono stati condotti studi clinici per il confronto diretto di D-IVA/TEZ/VNZ con TEZ/IVA o IVA.

Pazienti sottoposti a trapianto di organo

In persone con FC sottoposte a trapianto di organo, D-IVA/TEZ/VNZ non è stato studiato. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. In caso di utilizzo, vedere paragrafo 4.5 per le interazioni con gli immunosoppressori comunemente utilizzati.

Manifestazioni di eruzione cutanea

L'incidenza di manifestazioni di eruzione cutanea è stata superiore nelle donne rispetto agli uomini, in particolare nelle donne che assumono contraccettivi ormonali. Il ruolo dei contraccettivi ormonali nella comparsa di eruzione cutanea non può essere escluso. Nelle persone con FC che assumono contraccettivi ormonali e che sviluppano eruzione cutanea, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con D-IVA/TEZ/VNZ e dei contraccettivi ormonali. Una volta risolta l'eruzione cutanea, deve essere valutato se considerare appropriata la ripresa del trattamento con D-IVA/TEZ/VNZ senza contraccettivi ormonali. Se l'eruzione cutanea non ricompare, può essere considerata la ripresa dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Anziani

Gli studi clinici condotti su D-IVA/TEZ/VNZ non includevano un numero sufficiente di persone affette da FC di età pari o superiore a 65 anni per determinare se la risposta in questi pazienti sia diversa da quella degli adulti più giovani. Le raccomandazioni posologiche si basano sul profilo farmacocinetico e sulla conoscenza derivata da studi condotti con tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) in associazione con ivacaftor (IVA), e con ivacaftor (IVA) in monoterapia (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazioni con medicinali

Induttori del CYP3A

Con l'uso concomitante di moderati o forti induttori del CYP3A, è prevista una riduzione dell'esposizione a vanzacaftor (VNZ), tezacaftor (TEZ) e deutivacaftor (D-IVA), con una conseguente

potenziale riduzione dell'efficacia di D-IVA/TEZ/VNZ; pertanto, la somministrazione concomitante con moderati o forti induttori del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A

In caso di somministrazione concomitante con moderati o forti inibitori del CYP3A, le esposizioni a VNZ, TEZ e D-IVA risultano aumentate. Pertanto, in caso di uso concomitante con moderati o forti inibitori del CYP3A, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Cataratta

In persone affette da FC di età inferiore a 18 anni, trattate con regimi contenenti ivacaftor (IVA), sono stati segnalati casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla vista. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi, esposizione a radiazioni), un possibile rischio, imputabile al trattamento con IVA, non può essere escluso. Poiché D-IVA è un isotopologo deuterato di IVA, nelle persone affette da FC, di età inferiore a 18 anni, che iniziano il trattamento con D-IVA/TEZ/VNZ, sono raccomandati esami oftalmologici, al basale, e di controllo (*follow-up*), (vedere paragrafo 5.3).

Eccipienti con effetti noti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di D-IVA/TEZ/VNZ

Induttori del CYP3A

VNZ, TEZ e D-IVA sono substrati del CYP3A. VNZ e D-IVA sono substrati sensibili del CYP3A. L'uso concomitante di induttori del CYP3A può comportare una riduzione dell'esposizione e quindi una riduzione dell'efficacia di D-IVA/TEZ/VNZ. La somministrazione concomitante con moderati o forti induttori del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Esempi di moderati o forti induttori del CYP3A sono:

- rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) ed efavirenz

Inibitori del CYP3A

La somministrazione concomitante con itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A, ha aumentato l'AUC di VNZ di 10,5 volte, l'AUC di TEZ da 4,0 a 4,5 volte e l'AUC di D-IVA di 11,1 volte. In caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A, la dose di D-IVA/TEZ/VNZ deve essere ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Esempi di forti inibitori del CYP3A sono:

- ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e voriconazolo
- telitromicina e claritromicina

Le simulazioni hanno indicato che la somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A può aumentare l'AUC di VNZ, TEZ e D-IVA, rispettivamente, da 2,4 a 3,9 volte, di 2,1 volte e da 2,9 a 4,8 volte. In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A, la dose di D-IVA/TEZ/VNZ deve essere ridotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Esempi di moderati inibitori del CYP3A sono:

- fluconazolo
- eritromicina
- verapamil

La somministrazione concomitante di D-IVA/TEZ/VNZ con succo di pompelmo, che contiene uno o più componenti che inibiscono moderatamente il CYP3A, può aumentare l'esposizione a VNZ, TEZ e D-IVA. Durante il trattamento, gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo devono essere evitati (vedere paragrafo 4.2).

Ciprofloxacina

D-IVA/TEZ/VNZ non è stato valutato per l'uso concomitante con ciprofloxacina. Tuttavia, ciprofloxacina non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a TEZ o IVA e non ci si aspetta che abbia un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a VNZ o D-IVA. Pertanto, durante la somministrazione concomitante di D-IVA/TEZ/VNZ con ciprofloxacina, non è necessario un adeguamento della dose.

Medicinali influenzati da VNZ, TEZ e D-IVA

Substrati del CYP2C9

D-IVA può inibire il CYP2C9, pertanto, durante la somministrazione concomitante di D-IVA/TEZ/VNZ con warfarin, si raccomanda il monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (*INR – international normalised ratio*). Altri medicinali per i quali l'esposizione può risultare aumentata da D-IVA/TEZ/VNZ includono glimepiride e glipizide; questi medicinali devono essere usati con cautela.

Potenziale interazione con trasportatori

D-IVA/TEZ/VNZ non è stato valutato per l'uso concomitante con substrati della glicoproteina-P (gp-P). Tuttavia, la somministrazione concomitante di tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) con digossina, un substrato sensibile della P-gp, ha aumentato l'AUC di digossina di 1,3 volte. La somministrazione di D-IVA/TEZ/VNZ può aumentare l'esposizione sistemica ai medicinali che sono substrati sensibili della gp-P, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. In caso di impiego concomitante con digossina o altri substrati della gp-P con indice terapeutico ristretto, quali ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus, si deve usare cautela e prevedere un appropriato monitoraggio.

Sulla base dei dati *in vitro*, a concentrazioni clinicamente rilevanti, VNZ, TEZ e D-IVA hanno un basso potenziale di inibizione di OATP1B1. *In vitro*, D-IVA ha un potenziale di inibizione di OATP1B1 simile a quello di IVA. La somministrazione concomitante di TEZ/IVA e pitavastatina, un substrato di OATP1B1, non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a pitavastatina.

Substrati della proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP)

In vitro, VNZ e D-IVA sono inibitori della BCRP. L'uso concomitante di D-IVA/TEZ/VNZ con substrati della BCRP può aumentare l'esposizione a tali substrati. Tuttavia, questo aspetto non è stato studiato dal punto di vista clinico. In caso di somministrazione concomitante con substrati della BCRP, si deve usare cautela e prevedere un appropriato monitoraggio.

Contraccettivi ormonali

D-IVA/TEZ/VNZ non è stato valutato per l'uso concomitante con contraccettivi orali. TEZ in associazione con IVA e IVA in monoterapia, sono stati studiati con etinilestradiolo/noretindrone e non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione al contraccettivo orale.

In vitro, VNZ, TEZ e D-IVA hanno un basso potenziale di indurre o inibire il CYP3A. Non si prevede che D-IVA/TEZ/VNZ influisca sull'efficacia dei contraccettivi orali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di D-IVA/TEZ/VNZ in donne in gravidanza non esistono o sono limitati (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Alyftrek durante la gravidanza.

Allattamento

Dati limitati mostrano che TEZ è escreto nel latte umano ed è stato rilevato nel plasma di neonati/lattanti allattati da donne trattate. VNZ è escreto nel latte di femmine di ratto. L'effetto di D-IVA non è stato valutato. Comunque, dati limitati mostrano che IVA è escreto nel latte umano ed è stato rilevato nel plasma di neonati/lattanti allattati da donne trattate.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Alyftrek tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Negli esseri umani non sono disponibili dati relativi all'effetto di VNZ, TEZ e D-IVA sulla fertilità. Nei ratti, non sono stati valutati gli effetti di D-IVA sulla fertilità. Tuttavia, IVA ha avuto un effetto sulla fertilità nelle femmine e nei maschi di ratto. VNZ e TEZ non hanno avuto effetti sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive nei maschi e nelle femmine di ratto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

D-IVA/TEZ/VNZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato segnalato capogiro in persone affette da FC trattate con TEZ/IVA in associazione con IVA, così come con IVA in monoterapia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano capogiro devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nelle persone affette da FC di età pari e superiore a 12 anni, trattate con Alyftrek, le reazioni avverse più comuni hanno incluso cefalea (15,8%) e diarrea (12,1%). Nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza di interruzione del trattamento dovuta a reazioni avverse è stata del 3,8%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato a un'interruzione del trattamento sono state alanina aminotransferasi aumentata (1,5%) e aspartato aminotransferasi aumentata (1,3%).

Le reazioni avverse gravi più comuni che si sono manifestate con Alyftrek sono ALT aumentata (0,4%) e AST aumentata (0,4%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riporta le reazioni avverse osservate con D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA in associazione con IVA e IVA in monoterapia. Le reazioni avverse sono riportate sulla base della classificazione di frequenza secondo MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse da farmaci per termine preferito, incidenza e frequenza		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	molto comune
	Nasofaringite	molto comune
	Influenza*	molto comune
	Rinite	comune
Disturbi psichiatrici	Depressione*	comune
	Ansia*	comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*	molto comune
	Capogiro	molto comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Dolore all'orecchio	comune
	Fastidio auricolare	comune
	Tinnito	comune
	Iperemia della membrana timpanica	comune
	Disturbo vestibolare	comune
	Congestione auricolare	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo	molto comune
	Congestione nasale	molto comune
	Congestione sinusale	comune
	Eritema della faringe	comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	molto comune
	Diarrea*	molto comune
	Nausea	comune
Patologie epatobiliari	Aumenti delle transaminasi	molto comune
	Alanina aminotransferasi aumentata*	comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata*	comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Massa in sede mammaria	comune
	Infiammazione mammaria	non comune
	Ginecomastia	non comune
	Patologia del capezzolo	non comune
	Dolore del capezzolo	non comune
Esami diagnostici	Batteri nell'escreato	molto comune
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata*	comune

* Reazioni avverse osservate durante gli studi clinici con deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumenti delle transaminasi

Negli studi 121-102 e 121-103, con D-IVA/TEZ/VNZ, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8 volte, > 5 volte o > 3 volte l'ULN, è stata dell'1,3%, 2,5% e 6,0%. Con D-IVA/TEZ/VNZ, l'incidenza di reazioni avverse di aumenti delle transaminasi è stata del 9,0%. Dei pazienti trattati con D-IVA/TEZ/VNZ, l'1,5% ha interrotto il trattamento per transaminasi elevate.

Nello studio 121-105, coorte B1, in persone con FC di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8 volte, > 5 volte e > 3 volte l'ULN è stata, rispettivamente, dello 0%, 1,3% e 3,8%.

Manifestazioni di eruzione cutanea

Negli studi 121-102 e 121-103, con D-IVA/TEZ/VNZ, l'incidenza di manifestazioni di eruzione cutanea (ad es., eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa) è stata dell'11,0%. Le manifestazioni di eruzione cutanea sono state in genere di severità da lieve a moderata. L'incidenza delle manifestazioni di eruzione cutanea è stata del 9,4% nei maschi e del 13,0% nelle femmine (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Creatinfosfochinasi aumentata

Negli studi 121-102 e 121-103, con D-IVA/TEZ/VNZ, l'incidenza di livelli massimi di creatinfosfochinasi > 5 volte l'ULN è stata del 7,9%. Dei partecipanti trattati con D-IVA/TEZ/VNZ, lo 0,2% ha interrotto il trattamento per creatinfosfochinasi aumentata.

Popolazione pediatrica

Nello studio 121-105, coorte B1, i dati di sicurezza di D-IVA/TEZ/VNZ, sono stati valutati in 78 persone con FC di età compresa tra 6 e meno di 12 anni. Nello studio 121-102 e nello studio 121-103, i dati di sicurezza di D-IVA/TEZ/VNZ sono stati valutati in 67 persone con FC di età compresa tra 12 e meno di 18 anni. Generalmente il profilo di sicurezza è coerente fra i pazienti pediatrici e i pazienti adulti.

Aumenti delle transaminasi

Nello studio 121-105, coorte B1, in pazienti con FC di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8 volte, > 5 volte e > 3 volte l'ULN è stata, rispettivamente, dello 0,0%, 1,3% e 3,8%. Nessun paziente trattato con Alyftrek ha manifestato un aumento di transaminasi > 3 volte l'ULN associato ad un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN, né ha interrotto il trattamento a causa di aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Eruzione cutanea

Durante lo studio 121-105, in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, 4 (5,1%) soggetti hanno avuto almeno una manifestazione di eruzione cutanea. Le manifestazioni di eruzione cutanea sono state di severità lieve. Queste eruzioni cutanee non hanno comportato l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Opacità lenticolare

Durante lo studio 121-105, in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, 1 (1,3%) soggetto con FC ha avuto una manifestazione di opacità lenticolare.

Altre popolazioni speciali

Il profilo di sicurezza di D-IVA/TEZ/VNZ è risultato generalmente simile in tutti i sottogruppi di pazienti, inclusa l'analisi per età, genere, percentuale del valore previsto del Volume Espiratorio Forzato in un secondo (ppFEV₁), al basale, e regioni geografiche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di Alyftrek, non sono disponibili antidoti specifici. Il trattamento del sovradosaggio consiste in generali misure di supporto che includono il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX33

Meccanismo d'azione

VNZ and TEZ sono correttori di CFTR, che, sulla proteina CFTR, si legano a siti diversi e hanno un effetto additivo nell'agevolare l'elaborazione e il traffico (*trafficking*) cellulare di forme mutanti selezionate di CFTR (inclusa *F508del*-CFTR), per aumentare la quantità di proteina CFTR rilasciata alla superficie della cellula, rispetto a ciascuna delle molecole da sole. D-IVA potenzia la probabilità di apertura del canale (*gating*) della proteina CFTR sulla superficie della cellula.

In persone affette da FC, l'effetto combinato di VNZ, TEZ e D-IVA è un aumento della quantità e della funzione di CFTR sulla superficie della cellula, con conseguente aumento dell'attività di CFTR misurata sia, *in vitro*, dal trasporto di cloruro mediato da CFTR che dal cloruro nel sudore (*sweat chloride*, SwCl).

Test di trasporto del cloruro attraverso CFTR in cellule di tiroide di ratto Fischer (FRT) che esprimono CFTR mutante

La risposta, in termini di trasporto del cloruro, della proteina CFTR mutante, a D-IVA/TEZ/VNZ è stata determinata in studi di elettrofisiologia con camera di Ussing, utilizzando delle linee cellulari FRT trasfettate con singole mutazioni del *CFTR*. D-IVA/TEZ/VNZ ha aumentato il trasporto del cloruro nelle cellule FRT che esprimevano selezionate mutazioni del *CFTR*.

In vitro, la soglia di risposta di trasporto del cloruro di CFTR è stata definita come un aumento netto di almeno il 10% del normale al disopra della linea basale, perché è predittivo, o ci si aspetta che sia ragionevolmente predittivo, di una risposta clinica. Per le mutazioni individuali, *in vitro*, l'entità della variazione netta del trasporto di cloruro mediato da CFTR, rispetto al basale, non è correlata all'entità della risposta clinica.

Sulla base dei dati *in vitro* nelle cellule FRT, nella FC, è probabile che la presenza di una mutazione *CFTR* responsiva a D-IVA/TEZ/VNZ produca una risposta clinica.

La Tabella 4 elenca le mutazioni *CFTR* incluse nell'indicazione per il trattamento con Alyftrek. La presenza di mutazioni *CFTR* elencate in questa tabella non deve essere utilizzata in sostituzione della diagnosi di fibrosi cistica, né come unico fattore determinante, ai fini della prescrizione.

Tabella 4. Mutazioni *CFTR* identificate come responsive a D-IVA/TEZ/VNZ, sulla base dei dati clinici e/o dei dati *in vitro*

1140-1151dup	E116Q	H147del	N1088D	S1118F
1461insGAT	E1221V	H147P	N1195T	S1159F*
1507_1515del9	E1228K	H199Q	N1303I	S1159P#
2055del9	E1409K	H199R	N1303K [¶]	S1188L
2183A→G	E1433K	H199Y	N186K	S1251N*
2789+5G→A [†]	E193K [#]	H609L	N187K	S1255P
2851A/G	E217G	H609R	N396Y	S13F
293A→G	E264V	H620P	N418S	S13P
3007del6	E282D	H620Q	N900K	S158N
3131del15	E292K	H939R [#]	P1013H	S182R
3132T→G	E384K	H939R;H949L	P1013L	S18I
3141del9	E403D [#]	‡	P1021L	S18N
3143del9	E474K	H954P	P1021T	S308P
314del9	E527G	I1023R	P111L	S341P
3195del6	E56K [#]	I105N	P1372T	S364P
3199del6	E588V [#]	I1139V [#]	P140S	S434P
3272-26A→G [†]	E60K [#]	I1203V	P205S [#]	S492F
3331del6	E822K [#]	I1234L	P439S	S50P
3410T→C	E831X [†]	I1234Vdel6aa	P499A	S519G
3523A→G	E92K [#]	I125T	P574H	S531P
3601A→C	F1016S [#]	I1269N [#]	P5L [#]	S549I
3761T→G	F1052V [#]	I1366N [#]	P67L [#]	S549N*
3791C/T	F1074L [#]	I1366T	P750L	S549R*
3849+10kbC→T [†]	F1078S	I1398S	P798S	S557F
3850G→A	F1099L [#]	I148L	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148N	P99L	S589N [#]
4193T→G	F191V [#]	I148T;H609R [‡]	Q1012P	S624R
546insCTA [#]	F200I	I175V [#]	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del [#]	I331N	Q1209P	S737F [#]
711+3A→G [†]	F311L [#]	I336K*	Q1291H	S821G
A1006E [#]	F312del	I336L	Q1291R [#]	S898R
A1025D	F433L	I444S	Q1313K	S912L [#]
A1067P	F508C;S1251N [‡]	I497S	Q1352H	S912L;G124
A1067T [#]	#	I502T*	Q151K	4V [‡]
A1067V	F508del*	I506L	Q179K	S912T
A107G	F508del;R1438	I506T	Q237E [#]	S945L*
A1081V	W [‡]	I506V	Q237H [#]	S955P
A1087P	F575Y [#]	I506V;D1168	Q237P	S977F [#]
A120T [#]	F587I	G [‡]	Q30P	S977F;R1438
A1319E	F587L	I521S	Q359K/T360K [‡]	W [‡]
A1374D	F693L(TTG)	I530N	Q359R [#]	T1036N [#]
A141D	F87L	I556V	Q372H	T1057R
A1466S	F932S	I586V	Q452P	T1086A
A155P	G1047D	I601F [#]	Q493L	T1086I
A234D [#]	G1047R	I601T	Q493R	T1246I
A234V	G1061R	I618N	Q552P	T1299I
A238V	G1069R [#]	I618T [#]	Q98P	T1299K
A309D	G1123R	I86M	Q98R [#]	T164P
A349V [#]	G1173S	I980K [#]	R1048G	T338I [#]
A357T	G1237V	K1060T [#]	R1066C	T351I
A455E*	G1244E*	K162E	R1066G	T351S
A455V	G1244R	K464E	R1066H*	T351S;R851
A457T	G1247R	K464N	R1066L	L [‡]
A462P	G1249E	K522E	R1066M	T388M
A46D	G1249R [#]	K522Q	R1070P	T465I

Tabella 4. Mutazioni *CFTR* identificate come responsive a D-IVA/TEZ/VNZ, sulla base dei dati clinici e/o dei dati *in vitro*

A534E	G1265V	K951E	R1070Q [#]	T465N
A554E [#]	G126D [#]	L1011S	R1070W [#]	T501A
A559T	G1298V	L102R	R1162Q	T582S
A559V	G1349D [#]	L102R;F1016S	R117C	T604I
A561E	G149R	‡	R117C;G576A;R668	T908N
A566D	G149R;G576A;	L1065P	C [‡]	T990I
A613T	R668C [‡]	L1065R	R117G [#]	V1008D
A62P	G178E [#]	L1077P [*]	R117H	V1010D
A72D	G178R [#]	L1227S	R117L [#]	V1153E [#]
A872E	G194R [#]	L1324P [#]	R117L;L997F [‡]	V11I
c.1367_1369dupTTG	G194V [#]	L1335P [#]	R117P [#]	V1240G [#]
C225R	G213E	L137P	R1239S	V1293G [#]
C491R	G213E;R668C [‡]	L137R	R1283G	V1293I
C590Y	G213V	L1388P	R1283M [#]	V1415F
C866Y	G226R	L1480P [#]	R1283S [#]	V201M [#]
D110E [#]	G239R	L159S	R1438W	V232A
D110H [#]	G253R	L15P [#]	R248K	V232D [#]
D110N	G27E	L15P;L1253F [‡]	R258G [#]	V317A
D1152A	G27R	L165S	R297Q	V322M
D1152H [*]	G314E [#]	L167R	R31L [#]	V392G
D1270N [#]	G314R	L206W [*]	R334L [#]	V456A
D1270Y	G424S	L210P	R334Q [#]	V456F
D1312G	G437D	L293P	R347H [#]	V520F
D1377H	G451V	L327P	R347L [#]	V520I
D1445N	G461R	L32P	R347P [*]	V562I;A1006
D192G [#]	G461V	L333F	R352Q [*]	E [‡]
D192N	G463V	L333H	R352W [#]	V562L
D373N	G480C	L346P [#]	R516G	V591A
D426N	G480D	L441P	R516S	V603F
D443Y [#]	G480S	L453S	R553Q [#]	V920L
D443Y;G576A;R668	G500D	L467F	R555G	V920M
C [‡] #	G545R	L558F	R560S	V93D
D513G	G551A	L594P	R560T	W1098C [*]
D529G	G551D [*]	L610S	R600S	W1282G
D565G	G551R	L619S	R709Q	W1282R [*]
D567N	G551S [#]	L633P	R74Q [#]	W202C
D572N	G576A;R668C [‡] #	L636P	R74Q;R297Q [‡]	W361R
D579G [#]	G576A;S1359Y	L88S	R74Q;V201M;D127	W496R
D58H	‡	L927P	0N [‡]	Y1014C [#]
D58V	G622D [#]	L967F;L1096R	R74W [#]	Y1032C [#]
D614G [#]	G622V	‡	R74W;D1270N [‡] #	Y1032N
D651H	G628A	L973F	R74W;R1070W;D12	Y1073C
D651N	G628R	M1101K [*]	70N [‡]	Y1092H
D806G	G85E [*]	M1101R	R74W;S945L [‡]	Y109C
D924N [#]	G85V	M1137R	R74W;V201M [‡] #	Y109H
D979A	G91R	M1137V	R74W;V201M;D127	Y109N [#]
D979V [#]	G930E	M1210K	0N [‡] #	Y122C
D985H	G970D [#]	M150K	R74W;V201M;L997	Y1381H
D985Y	G970S	M150R	F [‡]	Y161C
D993A	G970V	M152L	R751L [#]	Y161D
D993G	H1054D [*]	M152V [#]	R75L	Y161S [#]
D993Y	H1079P	M265R [#]	R75Q;L1065P [‡]	Y301C
E1104K	H1085P	M348K	R75Q;N1088D [‡]	Y517C
E1104V	H1085R	M394L	R75Q;S549N [‡]	Y563N [*]
E1126K	H1375N	M469V	R792G [#]	Y569C

Tabella 4. Mutazioni *CFTR* identificate come responsive a D-IVA/TEZ/VNZ, sulla base dei dati clinici e/o dei dati *in vitro*

E116K [#]	H1375P [#] H139L H139R H146R	M498I M952I [#] M952T [#] M961L	R792Q R810G R851L R933G [#] S1045Y S108F	Y89C Y913C Y913S Y919C
--------------------	--	--	--	---------------------------------

Esistono persone affette da FC che presentano due mutazioni *CFTR* non-*F508del* rare, non elencate nella Tabella 4. Queste possono rispondere al trattamento, a condizione che non presentino due mutazioni di Classe I (nullo) (mutazioni note per non produrre la proteina *CFTR*) (vedere paragrafo 4.1). In tali casi, Alyftrek può essere considerato qualora il medico ritenesse che i potenziali benefici superino i potenziali rischi e sotto stretta supervisione medica.

La diagnosi individuale di FC deve basarsi sulle linee guida diagnostiche e sul giudizio clinico, poiché esiste, per i pazienti che presentano lo stesso genotipo, una notevole variabilità nel fenotipo.

* Mutazioni supportate da dati clinici.

† Mutazioni di splicing non canoniche, in cui l'efficacia è estrapolata dai dati clinici derivati da altri modulatori del *CFTR*, poiché tali mutazioni non sono idonee al test FRT.

‡ Mutazioni complesse/composte, dove un singolo allele del gene *CFTR* presenta più mutazioni; queste esistono indipendentemente dalla presenza di mutazioni sull'altro allele.

¶ La mutazione N1303K è estrapolata dai dati clinici derivati da IVA/TEZ/ELX in associazione con IVA ed è supportata dai dati del test su cellule epiteliali bronchiali umane (HBE).

Le mutazioni sono estrapolate dai dati FRT con TEZ/IVA o IVA in monoterapia, in cui una risposta positiva è indicativa di una risposta clinica.

Le mutazioni non annotate sono incluse sulla base del test FRT con D-IVA/TEZ/VNZ, in cui una risposta positiva è indicativa di una risposta clinica.

Effetti farmacodinamici

Effetti sul cloruro nel sudore

Nello studio 121-102 (persone affette da FC eterozigote per una mutazione *F508del* e una mutazione *CFTR* predittiva di una mancata produzione di una proteina *CFTR* o una proteina *CFTR* che non trasporta cloruro e non risponde, *in vitro*, ad altri modulatori del *CFTR* (IVA e TEZ/IVA), la differenza di trattamento di D-IVA/TEZ/VNZ, rispetto a IVA/TEZ/ELX per la variazione assoluta media dell'SwCl, dal basale fino alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -8,4 mmol/L (IC al 95%: -10,5; -6,3; $p < 0,0001$).

Nello studio 121-103 (persone affette da FC omozigote per la mutazione *F508del*, eterozigote per la mutazione *F508del* e una mutazione di *gating* o con funzione minima residua, o almeno una mutazione che risponda a IVA/TEZ/ELX senza mutazione *F508del*), la differenza di trattamento di D-IVA/TEZ/VNZ rispetto a IVA/TEZ/ELX per la variazione assoluta media dell'SwCl, dal basale fino alla 24^a settimana inclusa, è stata pari a -2,8 mmol/L (IC al 95%: -4,7; -0,9; $p < 0,0034$).

Nello studio 121-105, coorte B1 (persone affette da FC di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, con almeno una mutazione che risponda a IVA/TEZ/ELX), la variazione assoluta media dell'SwCl, dal basale fino alla 24^a settimana inclusa, è stata pari -8,6 mmol/L (IC al 95 %: -11,0; -6,3).

Effetti cardiovascolari

Effetto sull'intervallo QT

In soggetti sani, con esposizioni corrispondenti fino a 6 volte quelle osservate con la dose massima raccomandata di VNZ, e dosi fino a 3 volte le dosi massime raccomandate di TEZ e D-IVA, l'intervallo QT/QTc non è risultato prolungato in misura clinicamente rilevante.

Efficacia e sicurezza clinica

In persone affette da FC, di età pari e superiore a 12 anni, l'efficacia di D-IVA/TEZ/VNZ è stata valutata in due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con IVA/TEZ/ELX (studi 121-102 e 121-103). Profilo farmacocinetico, sicurezza ed efficacia di D-IVA/TEZ/VNZ, in persone affette da FC di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, sono supportati dalle evidenze derivate dagli studi condotti con Alyftrek in persone affette da FC, di età pari o superiore a 12 anni (studi 121-102 e 121-103), e da dati supplementari derivati da uno studio di fase 3, in aperto (studio 121-105, coorte B1).

Studi 121-102 e 121-103

Lo studio 121-102 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 52 settimane, controllato con IVA/TEZ/ELX, condotto in persone affette da FC eterozigote per la mutazione *F508del* e una mutazione *CFTR* predittiva di una mancata produzione di una proteina CFTR o una proteina CFTR che non trasporta cloruro e non risponde, *in vitro*, ad altri modulatori del CFTR (IVA e TEZ/IVA). In totale, 398 persone affette da FC, di età pari e superiore a 12 anni, hanno ricevuto IVA/TEZ/ELX per un periodo iniziale di 4 settimane e sono state quindi randomizzate a ricevere D-IVA/TEZ/VNZ o IVA/TEZ/ELX, durante il periodo di trattamento di 52 settimane. L'età media era di 30,8 anni (intervallo: 12,2 anni; 71,6 anni; 14,3% di età inferiore a 18 anni); il 41% era di sesso femminile e il 59% di sesso maschile. Dopo il periodo iniziale di 4 settimane, al basale, la ppFEV₁ media era pari a 67,1 punti percentuali (intervallo: 28,0; 108,6); al basale il punteggio medio del CFQ-R RD era 84,4 (intervallo: 22,2; 100) e, al basale, l'SwCl medio era 53,9 mmol/L (intervallo: 10,0 mmol/L; 113,5 mmol/L).

Lo studio 121-103 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 52 settimane, controllato con IVA/TEZ/ELX, condotto in persone affette da FC che avevano uno dei seguenti genotipi: omozigoti per la mutazione *F508del*, eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione di *gating* o con funzione minima residua, o almeno una mutazione responsiva a IVA/TEZ/ELX, senza mutazione *F508del*. In totale, 573 persone affette da FC, di età pari e superiore a 12 anni, hanno ricevuto IVA/TEZ/ELX durante un periodo iniziale 4 settimane e sono state quindi randomizzate a ricevere D-IVA/TEZ/VNZ o IVA/TEZ/ELX, durante il periodo di trattamento di 52 settimane. L'età media era di 33,7 anni (intervallo da 12,2 anni a 71,2 anni; 13,8% di età inferiore a 18 anni); il 48,9% era di sesso femminile e il 51,1% di sesso maschile. Dopo il periodo iniziale di 4 settimane, al basale, la ppFEV₁ media era pari a 66,8 punti percentuali (intervallo: 36,4; 112,5); al basale, il punteggio medio del CFQ-R RD era 85,7 (intervallo: 27,8; 100) e, al basale, l'SwCl medio era 42,8 mmol/L (intervallo: 10,0 mmol/L; 113,3 mmol/L).

In entrambi gli studi, l'obiettivo primario (*primary endpoint*) ha valutato la non-inferiorità nella variazione assoluta media della ppFEV₁, dal basale fino alla 24^a settimana inclusa. L'obiettivo secondario (*secondary endpoint*) chiave ha valutato la superiorità nella variazione assoluta media dell'SwCl, dal basale fino alla 24^a settimana inclusa.

Vedere la Tabella 5 per una sintesi degli esiti di efficacia chiave per gli studi 121-102 e 121-103.

Tabella 5. Analisi di efficacia dello studio 121-102 e dello studio 121-103					
Analisi*	Statistica	Studio 121-102		Studio 121-103	
		D-IVA/TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Primaria					
ppFEV ₁ , al basale (punti percentuali)	Media (DS)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ , dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (punti percentuali)	n	187	193	268	276
	Media LS (ES)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Differenza media LS (IC al 95%)	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	Valore-p (<i>p-value</i>) (unilaterale) per la non inferiorità [†]	< 0,0001		< 0,0001	
Chiave Secondaria					
SwCl, al basale (mmol/L)	Media (DS)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Variazione assoluta dell'SwCl, dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (mmol/L)	n	185	194	270	276
	Media LS (ES)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Differenza media LS (IC al 95%)	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	Valore p (<i>p-value</i>) (bilaterale)	< 0,0001		0,0034	
Altre secondarie[§]					
Numero di esacerbazioni polmonari, fino alla 52 ^a settimana inclusa	Numero di eventi	67	90	86	79
	Tasso di eventi per anno	0,32	0,42	0,29	0,26
	Differenza nei tassi, IC al 95%	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Variazione assoluta del punteggio del CFQ-R RD dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (punti)	n	186	192	268	270
	Media LS (ES)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Differenza media LS (IC al 95%)	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : percentuale attesa del valore del volume espiratorio forzato in 1 secondo; IC: intervallo di confidenza; DS: deviazione standard; ES: errore standard; CFQ-R RD: questionario della fibrosi cistica rivisto (dominio respiratorio); SwCl: cloruro nel sudore Nota: le analisi si basano sul set di dati per l'analisi completa (<i>Full Analysis Set</i> , FAS). Il FAS è stato definito come tutti i soggetti randomizzati che presentano la mutazione prevista dell'allele del <i>CFTR</i> e hanno ricevuto almeno 1 dose del trattamento in studio. * Il periodo iniziale con IVA/TEZ/ELX di 4 settimane è stato eseguito per stabilire un basale sotto trattamento. † Il margine di non-inferiorità prespecificato era pari a -3,0 punti percentuali § Non controllato per la molteplicità.					

Negli studi 121-102 e 121-103, la variazione assoluta media della ppFEV₁, rispetto al basale, e la variazione assoluta media del cloruro nel sudore, dal basale alla 24^a settimana inclusa, sono state mantenute fino alla 52^a settimana inclusa.

Studio 121-105

Lo studio 121-105 era uno studio in aperto, condotto in persone affette da FC con almeno una mutazione che risponde a IVA/TEZ/ELX. La coorte B1 ha valutato sicurezza, tollerabilità ed efficacia di D-IVA/TEZ/VNZ in un totale di 78 persone affette da FC, di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (età media 9,1 anni (intervallo da 6,2 anni a 12,0 anni), 43,6% di sesso femminile, 56,4% di sesso maschile), durante un periodo di trattamento di 24 settimane. Nella coorte B1, al basale, tutti i partecipanti furono trattati con IVA/TEZ/ELX. Al basale, durante il trattamento con IVA/TEZ/ELX, la ppFEV₁ media era pari a 99,7 punti percentuali (intervallo: 29,3; 146,0), il punteggio medio del

CFQ-R RD, al basale, durante il trattamento con IVA/TEZ/ELX, era 84,8 (intervallo: 16,7; 100) e l'SwCl medio, al basale, durante il trattamento con IVA/TEZ/ELX, era 40,4 mmol/L (intervallo: 11,5 mmol/L; 109,5 mmol/L).

Nello studio 121-105, coorte B1, gli obiettivi primari (*primary endpoints*) erano sicurezza e tollerabilità. Gli obiettivi di efficacia (*efficacy endpoints*) includevano la variazione assoluta della ppFEV₁, la variazione assoluta dell'SwCl, la variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R e il numero di esacerbazioni polmonari (PEX), fino alla 24^a settimana inclusa.

Vedere la Tabella 6 per una sintesi degli esiti di efficacia.

Tabella 6. Analisi di efficacia, studio 121-105 (coorte B1)		
Analisi	Statistica	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Efficacia secondaria		
ppFEV ₁ , al basale	Media (DS)	99,7 (15,1)
SwCl, al basale	Media (DS)	40,4 (20,9)
Variazione assoluta della ppFEV ₁ , dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (punti percentuali)	Media LS (IC al 95%)	0,0 (-2,0; 1,9)
Variazione assoluta dell'SwCl, dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (mmol/L)	Media LS (IC al 95%)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R, dal basale fino alla 24 ^a settimana inclusa (punteggio)	Media LS (IC al 95%)	3,9 (1,5; 6,3)
Numero di esacerbazioni polmonari fino alla 24 ^a settimana inclusa	Tasso di eventi per anno	0,15
IC: intervallo di confidenza; ppFEV ₁ : percentuale attesa del valore del volume espiratorio forzato in 1 secondo; DS: deviazione standard; CFQ-R: questionario della fibrosi cistica rivisto.		

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con D-IVA/TEZ/VNZ in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di VNZ, TEZ e D-IVA è simile tra soggetti adulti sani e persone con FC. All'inizio della somministrazione, una volta al giorno, di D-IVA/TEZ/VNZ, le concentrazioni plasmatiche raggiungono lo stato stazionario (*steady state*) entro 20 giorni per VNZ, entro 8 giorni per TEZ ed entro 8 giorni per D-IVA.

Con la somministrazione di D-IVA/TEZ/VNZ allo stato stazionario (*steady state*), il rapporto di accumulo sulla base dell'AUC è circa 6,09 per VNZ, 1,92 per TEZ e 1,74 per D-IVA. I parametri farmacocinetici chiave per D-IVA/TEZ/VNZ allo stato stazionario (*steady state*), in persone con FC di età pari o superiore a 12 anni, sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7. Parametri farmacocinetici medi (DS) di VNZ, TEZ e D-IVA allo stato stazionario (*steady state*) nelle persone con FC di età pari o superiore a 12 anni

Dose	Principio attivo	C _{max} (mcg/mL)	AUC _{0-24h} (mcg·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)

DS: deviazione standard; C_{max}: concentrazione massima osservata; AUC_{0-24h}: area sotto la curva concentrazione/tempo allo stato stazionario (*steady state*).

Assorbimento

VNZ, TEZ e D-IVA vengono assorbiti con un tempo mediano (intervallo), alla concentrazione massima (t_{max}), rispettivamente, di circa 7,80 ore (da 3,70 a 11,9 ore), 1,60 ore (da 1,40 a 1,70 ore) e 3,7 ore (da 2,7 ore a 11,4 ore).

In caso di somministrazione con pasti contenenti grassi, l'esposizione a VNZ (AUC) aumenta di circa 4-6 volte, rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno. In caso di somministrazione con pasti contenenti grassi, l'esposizione a D-IVA aumenta di circa 3-4 volte, rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno, mentre il cibo non ha alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a TEZ (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

VNZ e D-IVA si legano per > 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina e all'alfa-1 glicoproteina acida. TEZ si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina.

Dopo somministrazione orale di D-IVA/TEZ/VNZ, il volume di distribuzione apparente medio (DS) di VNZ, TEZ e D-IVA è stato, rispettivamente, 90,4 L (31,3), 123 L (43,2) e 157 L (47,3). VNZ, TEZ e D-IVA non si ripartiscono in maniera preferenziale negli eritrociti umani.

Biotrasformazione

VNZ è ampiamente metabolizzato nell'uomo, principalmente dal CYP3A4/5. VNZ non ha metaboliti principali circolanti.

TEZ è ampiamente metabolizzato nell'uomo, principalmente dal CYP3A4/5. In soggetti maschi sani, a seguito della somministrazione orale di una dose singola di 100 mg di ¹⁴C-TEZ, M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ sono risultati i tre principali metaboliti di TEZ circolanti nell'uomo. M1-TEZ ha una potenza simile a quella di TEZ ed è considerato farmacologicamente attivo. M2-TEZ è molto meno attivo farmacologicamente di TEZ o di M1-TEZ, mentre M5-TEZ è considerato non farmacologicamente attivo. Un altro metabolita minore circolante, M3-TEZ, si forma per glucuronidazione diretta di TEZ.

D-IVA è principalmente metabolizzato dal CYP3A4/5 a formare due metaboliti circolanti principali, M1-D-IVA e M6-D-IVA. M1-D-IVA ha circa un quinto della potenza di D-IVA ed è considerato farmacologicamente attivo. M6-D-IVA è considerato non farmacologicamente attivo.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale di D-IVA/TEZ/VNZ, i valori medi (DS) di *clearance* apparente di VNZ, TEZ e D-IVA sono stati, rispettivamente, 1,18 (0,455) L/h, 0,937 (0,338) L/h e 6,52 (2,77) L/h. Dopo somministrazione delle compresse di D-IVA/TEZ/VNZ in associazione a dose fissa, le emivite terminali medie (DS) di VNZ, TEZ e D-IVA sono, rispettivamente, di circa 54,0 (10,1) ore, 92,4 (23,1) ore e 17,3 (2,67) ore. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, in persone affette da FC, dopo somministrazione delle compresse di D-IVA/TEZ/VNZ in associazione a dose fissa, le

emivite effettive medie (DS) di VNZ, TEZ e D-IVA sono, rispettivamente, di circa 92,8 (30,2) ore, 22,5 (5,85) ore e 19,2 (8,71) ore.

Escrezione

A seguito della somministrazione orale di ¹⁴C-VNZ da solo, la maggior parte della radioattività (91,6%) viene eliminata con le feci, principalmente sotto forma di metaboliti.

A seguito della somministrazione orale di ¹⁴C-TEZ da solo, la maggior parte della dose (72%) è stata escreta nelle feci (immodificata o come metabolita M2-TEZ) e circa il 14% è stato recuperato nelle urine (prevalentemente come metabolita M2-TEZ), con conseguente recupero complessivo medio dell'86% fino a 26 giorni dopo la dose.

I dati preclinici indicano che la maggior parte di ¹⁴C-D-IVA è escreta nelle feci. I metaboliti principali escreti di D-IVA erano M1-D-IVA e M6-D-IVA. Sulla base della struttura analoga (isotopologo deuterato) e dei dati preclinici, si prevede che, nell'uomo, l'escrezione di D-IVA sia simile a quella di IVA.

Dopo la somministrazione orale di ¹⁴C-IVA da solo, dopo conversione metabolica, la maggior parte di IVA (87,8%) viene eliminata con le feci. L'eliminazione di IVA e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo il 6,6% di IVA è stato recuperato nelle urine).

Compromissione epatica

D-IVA/TEZ/VNZ non è stato studiato in soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C). I soggetti con compromissione epatica moderata, dopo una dose singola di D-IVA/TEZ/VNZ, hanno evidenziato esposizioni totali a VNZ di circa il 30% inferiori, esposizioni totali a TEZ comparabili ed esposizioni totali a D-IVA del 20% inferiori, rispetto ai soggetti sani comparati per caratteristiche demografiche.

Compromissione renale

L'escrezione urinaria di VNZ, TEZ e D-IVA è trascurabile (vedere Eliminazione).

VNZ da solo o in associazione con TEZ e D-IVA, non è stato studiato in persone affette da FC con compromissione renale severa (eGFR inferiore a 30 mL/min) o in persone affette da FC con nefropatia allo stadio terminale. Sulla base di un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione, l'esposizione a VNZ appare simile nei pazienti con lieve compromissione renale (N = 126; eGFR da 60 a meno di 90 mL/min/1,73 m²) e compromissione renale moderata (N = 2; eGFR da 30 a meno di 60 mL/min/1,73 m²), rispetto a quelli con funzionalità renale nella norma (N = 580; eGFR 90 mL/min/1,73 m² o superiore).

Sulla base di un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione, l'esposizione a TEZ è risultata simile nei pazienti con lieve compromissione renale (N = 172; eGFR da 60 a meno di 90 mL/min/1,73 m²) e compromissione renale moderata (N = 8; eGFR da 30 a meno di 60 mL/min/1,73 m²), rispetto a quelli con funzionalità renale nella norma (N = 637; eGFR 90 mL/min/1,73 m² o superiore).

Sulla base di un'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione, l'esposizione a D-IVA è risultata simile nei pazienti con lieve compromissione renale (N = 132; eGFR da 60 a meno di 90 mL/min/1,73 m²) e compromissione renale moderata (N = 2; eGFR da 30 a meno di 60 mL/min/1,73 m²), rispetto a quelli con funzionalità renale nella norma (N = 577; eGFR 90 mL/min/1,73 m² o superiore) (vedere paragrafo 4.2).

Etnia

Sulla base di un'analisi PK di popolazione, nei soggetti bianchi (N = 664) e non bianchi (N = 44), l'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a VNZ. I gruppi etnici non

bianchi erano costituiti da 9 soggetti neri o afroamericani, 7 asiatici, 7 di varie origini etniche, 2 nativi americani o nativi dell'Alaska, 2 di altra origine etnica, mentre per 17 soggetti il dato non è stato raccolto.

Dati PK di popolazione, molto limitati, indicano un'esposizione comparabile a TEZ, nei soggetti bianchi (N = 652) e non bianchi (N = 8). I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 5 soggetti neri o afroamericani e 3 nativi delle Hawaii o di altre isole del Pacifico.

Sulla base di un'analisi PK di popolazione, nei soggetti bianchi (N = 670) e non bianchi (N = 41), l'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla PK di D-IVA. I gruppi etnici non bianchi erano costituiti da 18 soggetti neri o afroamericani, 2 asiatici, 3 di varie origini etniche, 1 di altra origine etnica, mentre per 17 soggetti il dato non è stato raccolto.

Sesso

Sulla base di un'analisi PK di popolazione, tra uomini e donne, non vi sono differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a VNZ (433 uomini rispetto a 275 donne), TEZ e D-IVA.

Anziani

Gli studi clinici condotti su D-IVA/TEZ/VNZ hanno incluso 2 persone affette da FC di età pari o superiore a 65 anni. Questo numero non è sufficiente a determinare se la risposta in tali pazienti sia diversa da quella di persone affette da FC più giovani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Persone in età pediatrica affette da FC (da 6 a meno di 18 anni)

Le esposizioni a VNZ, TEZ e D-IVA osservate negli studi di fase 3, determinate mediante l'analisi PK di popolazione, sono presentate per fascia d'età nella Tabella 8. Le esposizioni a VNZ, TEZ e D-IVA osservate nella fascia d'età da 6 a meno di 18 anni rientrano nell'intervallo osservato negli adulti con FC.

Tabella 8. Esposizione media (DS) a vanzacaftor, tezacaftor e deutivacaftor, per fascia d'età						
Fascia d'età	Peso	Dose	VNZ AUC_{0-24h} (mcg·h/mL)	TEZ AUC_{0-24h} (mcg·h/mL)	M1-TEZ AUC_{0-24h, ss} (µg·h/mL)	D-IVA AUC_{0-24h} (mcg·h/mL)
da 6 a < 12 anni	< 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)
da 12 a < 18 anni	- (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 anni	- (N = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)

DS: deviazione standard; AUC_{0-24h}: area sotto la curva concentrazione/tempo allo stato stazionario (*steady state*);
qd: una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Vanzacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base dei risultati di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Fertilità e gravidanza

VNZ non è risultato teratogeno nei ratti, ad una dose di 10 mg/kg/die, e nei conigli, ad una dose di 40 mg/kg/die (sulla base delle AUC di VNZ), rispettivamente, circa 30 e 22 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (*maximum recommended human dose*, MRHD).

Nei ratti, VNZ non ha avuto effetti sulla fertilità e sull'iniziale sviluppo embrionale, a dosi orali fino a 12,5 mg/kg/die nei maschi e 10 mg/kg/die nelle femmine (sulla base dell'AUC di vanzacaftor), circa 19 volte per i maschi e 30 volte per le femmine la MRHD). In femmine di ratto gravide, è stato osservato il passaggio transplacentare di VNZ.

Tezacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. In femmine di ratto gravide, è stato osservato il passaggio transplacentare di TEZ.

In ratti esposti dal 7° al 35° giorno post-natale (GPN 7-35), studi di tossicità giovanile hanno mostrato mortalità e stati di agonia, anche a basse dosi. I risultati mostravano una correlazione con la dose e generalmente erano più gravi quando, nel periodo post-natale, la somministrazione di tezacaftor era stata iniziata precocemente. Nei ratti, l'esposizione dal GPN 21-49, alla dose massima, che era circa due volte l'esposizione prevista nell'uomo, non ha mostrato tossicità. Tezacaftor e il suo metabolita, M1-TEZ, sono substrati per la glicoproteina-P. Nei ratti più giovani, livelli cerebrali più bassi di attività della glicoproteina-P corrispondevano a livelli cerebrali più alti di tezacaftor e M1-TEZ. È probabile che questi risultati non siano rilevanti per la popolazione pediatrica indicata di età pari o superiore a 6 anni, per la quale i livelli di espressione della glicoproteina-P sono equivalenti ai livelli osservati negli adulti.

Fertilità e gravidanza

Nei ratti, TEZ non ha avuto effetti sulla fertilità e sull'iniziale sviluppo embrionale a dosi orali fino a 200 mg/kg/die nei maschi e 100 mg/kg/die nelle femmine (sulla base dell'AUC di tezacaftor, circa 3 volte per i maschi e 3 volte per le femmine la MRHD).

Deutivacaftor

D-IVA è un isotopologo deuterato di IVA, con un ponte tra i rispettivi profili di tossicità stabiliti per mezzo di uno studio di tossicità sul ratto di 13 settimane. Non sono stati condotti ulteriori studi di tossicità per D-IVA, poiché i dati di tossicità derivati dagli studi su IVA sono ritenuti sufficienti a dimostrare il profilo di tossicità per D-IVA.

Come per IVA, sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno, i dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Fertilità e gravidanza (IVA)

Per i risultati di fertilità, il NOAEL è stato 100 mg/kg/die (8 volte la MHRD, sulla base delle AUC sommate di IVA e dei suoi metaboliti), nei maschi di ratto, e 100 mg/kg/die (5 volte la MHRD, sulla base delle AUC sommate di IVA e dei suoi metaboliti), nelle femmine di ratto.

Nello studio pre- e post-natale, IVA ha ridotto gli indici di sopravvivenza e allattamento e ha causato una riduzione del peso corporeo della prole. Per la vitalità e la crescita nella prole, il NOAEL fornisce un livello di esposizione pari circa a 5 volte l'esposizione sistemica di IVA e dei suoi metaboliti nelle persone adulte, alla MRHD. In femmine di ratto e di coniglio gravide, è stato osservato un passaggio transplacentare di IVA.

Animali giovani

Evidenze di cataratta sono state osservate in ratti giovani trattati, dal 7° al 35° giorno post-natale incluso, con IVA a livelli di dose di 10 mg/kg/die e superiori (0,3 volte la MRHD, sulla base dell'esposizione sistemica di IVA e dei suoi metaboliti). Questo risultato non è stato osservato nei feti di ratto di madri trattate con IVA dal 7° al 17° giorno di gestazione, in prole di ratto esposta a IVA in una certa misura attraverso l'ingestione di latte fino al 20° giorno post-natale, in ratti di 7 settimane di età, o in cani da 3,5 a 5 mesi di età trattati con IVA. Non è nota la potenziale rilevanza di questi risultati per l'uomo (vedere paragrafo 4.4).

Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

Studi di tossicità a dosi ripetute in associazione, condotti nei ratti, che prevedevano la somministrazione concomitante di VNZ, TEZ e D-IVA, per valutare il potenziale di tossicità additiva e/o sinergica, non hanno prodotto tossicità o interazioni inattese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica (E468)
Ipromellosa (E464)
Ipromellosa acetato succinato
Magnesio stearato (E470b)
Cellulosa microcristallina (E460(i))
Sodio laurilsolfato (E487)

Film di rivestimento della compressa

Acido carminico (E120)
Blu brillante FCF, lacca di alluminio (E133)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Ipromellosa (E464)
Ferro ossido rosso (E172)
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformato costituito da un film di policlorotrifluoroetilene (PCTFE) unito ad un film di PVC (polivinile cloruro) e sigillato con foglio (di alluminio) di copertura del blister.

Confezioni

Deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg compresse rivestite con film

Alyftrek confezione da 56 compresse (4 blister in pellicola di alluminio, ciascuno da 14 compresse)

Deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg compresse rivestite con film

Alyftrek confezione da 84 compresse (4 blister in pellicola di alluminio, ciascuno da 21 compresse)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES) (VX24-121-107): Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor nel trattamento della fibrosi cistica in persone di età pari o superiore a 6 anni, con almeno una mutazione non di Classe I, del gene regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), incluse persone che presentano due mutazioni non-<i>F508del</i> (ad esempio, mutazioni <i>N1303K</i>, di splicing non canoniche e mutazioni supportate da dati FRT), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio non-interventistico basato sui dati di un registro dei pazienti, secondo un protocollo concordato, e presentarne i risultati.</p>	<p>Rapporto dello studio clinico (CSR) finale dicembre 2030</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg compresse rivestite con film
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di deutivacaftor, 50 mg di tezacaftor e calcio vanzacaftor diidrato equivalente a 10 mg di vanzacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Ingerire le compresse intere.

Assumere le compresse con alimenti contenenti grassi.

Assumere due compresse, una volta al giorno.

Aprire

Inserire la linguetta sotto per chiudere

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1943/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DI ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg compresse rivestite con film
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di deutivacaftor, 20 mg di tezacaftor e calcio vanzacaftor diidrato equivalente a 4 mg di vanzacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

84 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Ingerire le compresse intere.

Assumere le compresse con alimenti contenenti grassi.

Assumere tre compresse, una volta al giorno.

Aprire

Inserire la linguetta sotto per chiudere

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1943/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DI ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg compresse rivestite con film
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg compresse rivestite con film
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Alyftrek e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Alyftrek
3. Come prendere Alyftrek
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Alyftrek
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Alyftrek e a cosa serve

Alyftrek è una compressa che contiene tre principi attivi: deutivacaftor, tezacaftor e vanzacaftor.

Alyftrek è **destinato a persone di età pari o superiore a 6 anni, affette da FC, con almeno una mutazione** nel gene *CFTR* (*regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica*) che risponde ad Alyftrek. La fibrosi cistica (FC) è una malattia ereditaria in cui i polmoni e l'apparato digerente possono occludersi per la presenza di muco spesso e viscoso. Alyftrek è destinato ad un trattamento a lungo termine.

Alyftrek agisce su una proteina chiamata CFTR. Questa proteina è danneggiata in alcune persone affette da FC, se hanno una mutazione nel gene *CFTR*. Vanzacaftor e tezacaftor aumentano la quantità di proteina CFTR sulla superficie della cellula, mentre deutivacaftor fa funzionare meglio la proteina.

Alyftrek favorisce la respirazione migliorando la funzione polmonare. Potrebbe notare inoltre che non si ammala così spesso o che è più facile prendere peso.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Alyftrek

Non prenda Alyftrek

- **se è allergico** a deutivacaftor, tezacaftor, vanzacaftor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Consulti il medico e non prenda le compresse, se rientra in questo caso.

Avvertenze e precauzioni

- **Danno del fegato e peggioramento della funzionalità del fegato in persone con o senza una malattia del fegato sono stati osservati** in alcuni pazienti che assumevano ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, un medicinale che ha componenti simili a quelli di Alyftrek. Il peggioramento della funzione del fegato può essere grave e richiedere il trapianto.
- **Si rivolga al medico se ha problemi al fegato** o se li ha avuti in passato.

Il medico le farà eseguire alcuni **esami del sangue per controllare la funzionalità del fegato**, prima e durante il trattamento con Alyftrek, soprattutto se, in passato, gli esami del sangue hanno evidenziato un alto livello di enzimi del fegato. Nei pazienti con FC e in quelli che assumono Alyftrek, è comune un aumento degli enzimi del fegato nel sangue.

Informi il medico immediatamente se ha segni di problemi al fegato. Questi sono elencati al paragrafo 4.

- In pazienti, durante il trattamento con Alyftrek, sono state segnalate depressione e ansia. In alcuni pazienti che assumevano ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, un medicinale con principi attivi identici o simili ad Alyftrek, sono stati segnalati alterazioni del comportamento e disturbi del sonno. **Si rivolga immediatamente al medico se lei (o una persona che prende questo medicinale) manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi, che possono essere segnali di depressione o altri disturbi psichiatrici:** umore triste o alterato, ansia, sensazioni di disagio emotivo o pensieri di farsi del male o di suicidarsi, difficoltà a dormire e/o comportamento anormale (vedere paragrafo 4).
- **Consulti il medico se ha problemi ai reni** o se li ha avuti in passato.
- **Se ha due mutazioni di Classe I** (mutazioni note per non produrre la proteina CFTR), non deve prendere Alyftrek, poiché non ci si aspetta che lei possa rispondere a questo medicinale.
- **Si rivolga al medico** se ha ricevuto un **trapianto d'organo**, prima di iniziare il trattamento con Alyftrek.
- **Si rivolga al medico se, in passato, ha assunto un altro medicinale con tezacaftor o ivacaftor e lo ha interrotto temporaneamente o definitivamente a causa di effetti indesiderati.** È possibile che il medico desideri visitarla più spesso.
- **Si rivolga al medico** se sta utilizzando un anticoncezionale ormonale (per il controllo delle nascite), ad esempio, se è una donna che utilizza la pillola contraccettiva. Durante il trattamento con Alyftrek, può avere una maggiore probabilità di sviluppare un'eruzione cutanea. Si rivolga al medico se, durante il trattamento con Alyftrek, sviluppa un'eruzione cutanea.
- **Il medico potrebbe eseguire alcuni esami degli occhi**, prima e durante il trattamento con Alyftrek. In alcuni bambini e adolescenti che ricevevano ivacaftor, che è simile a deutivacaftor, uno dei principi attivi di Alyftrek, si è manifestata opacità del cristallino (cataratta), senza alcun effetto sulla vista.

Bambini di età inferiore a 6 anni

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 6 anni, perché non è noto se Alyftrek sia sicuro ed efficace in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Alyftrek

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono influire sulla modalità d'azione di Alyftrek o aumentare la probabilità di comparsa di effetti indesiderati. In particolare, informi il medico se sta assumendo uno dei medicinali elencati di seguito. Il medico potrebbe modificare la dose di uno di questi medicinali, se lei li assume.

- **Medicinali antimicotici** (usati per il trattamento delle infezioni da funghi). Questi includono fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo e voriconazolo.
- **Medicinali antibiotici** (usati per il trattamento delle infezioni da batteri). Questi includono claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina e telitromicina.
- **Medicinali anticonvulsivanti** (usati per il trattamento delle crisi epilettiche o convulsive). Questi includono carbamazepina, fenobarbital e fenitoina.
- **Medicinali erboristici**. Questi includono l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosoppressori** (utilizzati dopo un trapianto d'organo). Questi includono ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus.
- **Glicosidi cardiaci** (usati per il trattamento di alcune malattie del cuore). Questi includono digossina.
- **Medicinali anticoagulanti** (usati per prevenire la formazione di coaguli di sangue). Questi includono warfarin.
- **Medicinali per il diabete**. Questi includono glimepiride e glipizide.
- **Medicinali per abbassare la pressione sanguigna**. Questi includono verapamil.

Alyftrek con cibo e bevande

Durante il trattamento eviti alimenti o bevande contenenti pompelmo, perché possono aumentare gli effetti indesiderati di Alyftrek aumentando la quantità di Alyftrek nell'organismo.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno **chieda consiglio al medico** prima di prendere questo medicinale.

- **Gravidanza:** il medico la aiuterà a decidere la cosa migliore per lei e per il bambino.
- **Allattamento:** tezacaftor è stato rilevato in neonati allattati con latte materno. Le informazioni sono insufficienti per determinare se vanzacaftor o deutivacaftor passi nel latte materno; tuttavia, ivacaftor è stato rilevato in neonati allattati con latte materno. Il medico considererà il beneficio dell'allattamento per il neonato e il beneficio del trattamento per lei, per aiutarla a decidere se interrompere l'allattamento o interrompere il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alyftrek può causare capogiro. Se in preda a capogiro, non guidi veicoli, non vada in bicicletta o non utilizzi macchinari, salvo il caso in cui non manifesti questi sintomi.

Alyftrek contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Alyftrek

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Alyftrek compresse è disponibile in due diversi dosaggi. Il medico stabilirà la dose corretta per lei.

Dose raccomandata in pazienti di età pari e superiore a 6 anni:

Peso	Dose al giorno	Dosaggio delle compresse
Inferiore a 40 kg	Tre compresse rotonde , una volta al giorno	deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
Pari o superiore a 40 kg	Due compresse a forma di capsula , una volta al giorno	deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg

Prenda le compresse di Alyftrek con cibi contenenti grassi. Pasti o spuntini contenenti grassi sono quelli preparati con burro o oli, o quelli contenenti uova. Altri cibi contenenti grassi sono:

- formaggio, latte intero, latticini a base di latte intero, yogurt, cioccolato
- carne, pesce grasso
- avocado, hummus, prodotti a base di soia (tofu)
- frutta secca, barrette o bevande nutrizionali contenenti grassi

Durante l'assunzione di Alyftrek, eviti cibi e bevande contenenti pompelmo. Vedere Alyftrek con cibo e bevande al paragrafo 2, per maggiori dettagli.

Ingerisca le compresse intere. Non deve masticare, frantumare o spezzare le compresse, prima di ingerirle.

Le prenda all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Le compresse sono per uso orale.

Deve continuare ad assumere tutti gli altri suoi medicinali, a meno che il medico non le dica di interromperli.

Se ha problemi moderati al fegato, questo medicinale non è raccomandato, ma il medico deciderà se sia opportuno per lei prendere questo medicinale.

Se ha problemi gravi al fegato, non deve prendere questo medicinale. Vedere anche *Avvertenze e precauzioni* al paragrafo 2.

Se prende più Alyftrek di quanto deve

Chieda consiglio al medico o al farmacista. Se possibile, porti con sé il medicinale e questo foglio illustrativo. Potrebbe manifestare effetti indesiderati, inclusi quelli indicati nel paragrafo 4 seguente.

Se dimentica di prendere Alyftrek

Se dimentica una dose, calcoli quanto tempo è trascorso dall'ora in cui avrebbe dovuto assumere la dose.

- **Se sono trascorse meno di 6 ore** da quando avrebbe dovuto assumere la dose, prenda le compresse dimenticate non appena possibile. Poi ritorni al programma di somministrazione abituale.
- **Se sono trascorse più di 6 ore** da quando avrebbe dovuto assumere la dose, salti la dose dimenticata e continui secondo il programma originario il giorno successivo.

Non prenda una dose doppia per compensare eventuali compresse saltate.

Se interrompe il trattamento con Alyftrek

Il medico le indicherà per quanto tempo è necessario continuare il trattamento con Alyftrek. È importante assumere questo medicinale regolarmente. Non apporti modifiche se non dietro indicazione del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Possibili segnali di problemi al fegato

Enzimi del fegato nel sangue aumentati sono comuni nelle persone affette da FC e nelle persone che assumono Alyftrek. Questi possono essere segnali di problemi al fegato:

- Dolore o fastidio nell'area superiore destra dello stomaco (area addominale)
- Ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi
- Perdita dell'appetito
- Nausea o vomito
- Urine scure

Depressione. I segnali comprendono umore triste o alterato, ansia, sensazioni di disagio emotivo.

Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.

Altri effetti indesiderati

Molto comune (può manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- Enzimi del fegato aumentati (segni di sofferenza del fegato)
- Mal di testa
- Diarrea
- Mal di pancia (addominale)
- Naso chiuso (congestione nasale)
- Infezione delle vie respiratorie superiori (naso e gola)
- Influenza
- Arrossamento o mal di gola (dolore orofaringeo)
- Capogiro
- Batteri nell'espettorato

Comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- Depressione
- Eruzione cutanea
- Creatinfosfochinasi aumentata (segno di danno muscolare) osservata negli esami del sangue
- Ansia
- Naso che cola (rinite)
- Dolore alle orecchie
- Fastidio alle orecchie
- Arrossamento della gola (eritema della faringe)
- Fischi o ronzio nelle orecchie (tinnito)
- Aumento del flusso sanguigno al timpano, che può causare arrossamento e infiammazione (iperemia della membrana timpanica)
- Problemi ai nervi dell'orecchio interno, che possono influire sull'udito e sull'equilibrio (disturbo vestibolare)
- Problemi ai seni nasali (congestione sinusale)
- Nausea (sensazione di star male)
- Noduli mammari (massa in sede mammaria)

Non comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione mammaria
- Orecchio tappato (congestione auricolare)
- Aumento di volume della mammella dell'uomo (ginecomastia)
- Problemi al capezzolo
- Dolore del capezzolo

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Alyftrek

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Alyftrek

- I principi attivi sono deutivacaftor, tezacaftor e vanzacaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di deutivacaftor, 20 mg di tezacaftor e calcio vanzacaftor diidrato equivalente a 4 mg di vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di deutivacaftor, 50 mg di tezacaftor e calcio vanzacaftor diidrato equivalente a 10 mg di vanzacaftor.

Gli altri componenti sono:

- Nucleo della compressa: croscarmellosa sodica (E468), ipromellosa (E464), ipromellosa acetato succinato, magnesio stearato (E470b), cellulosa microcristallina (E460(i)) e sodio laurilsolfato (E487).
- Film di rivestimento della compressa: acido carminico (E120), blu brillante FCF lacca di alluminio (E133), idrossipropilcellulosa (E463), ipromellosa (E464), ferro ossido rosso (E172), talco (E553b) e titanio diossido (E171).

Vedere la fine del paragrafo 2 per informazioni importanti sul contenuto di Alyftrek.

Descrizione dell'aspetto di Alyftrek e contenuto della confezione

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg compresse rivestite con film sono compresse rotonde di colore viola, con "V4" impresso su un lato e lisce sull'altro.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg compresse rivestite con film sono compresse a forma di capsula di colore viola, con "V10" impresso su un lato e lisce sull'altro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+ 353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in .

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.