

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg deutivakaftoro (*deutivacaftorum*), 20 mg tezakaftoro (*tezacaftorum*) ir vanzakaftoro kalcio dihidrato, atitinkančio 4 mg vanzakaftoro (*vanzacaftorum*).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg deutivakaftoro (*deutivacaftorum*), 50 mg tezakaftoro (*tezacaftorum*) ir vanzakaftoro kalcio dihidrato, atitinkančio 10 mg vanzakaftoro (*vanzacaftorum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės

Violetinės spalvos, apvalios formos tabletė (7,35 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „V4“, o kita pusė yra lygi.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

Violetinės spalvos, kapsulės formos tabletė (15 mm × 7 mm matmenų), kurios vienoje pusėje įspausta „V10“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Alyftrek tabletės skirtos cistinei fibrozei (CF) gydyti 6 metų ir vyresniems asmenims, kuriems yra bent viena ne I klasės cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno mutacija (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Alyftrek turi skirti tik sveikatos priežiūros specialistai, turintys CF gydymo patirties. Jeigu CF sergančio asmens genotipas nėra žinomas, reikia tiksliu ir validuotu genotipavimo metodu patvirtinti bent vienos *CFTR* mutacijos, kuri yra reaguojanti, remiantis klinikiniais ir (arba) *in vitro* duomenimis, buvimą (atliekant genotipo tyrimą) (žr. 5.1 skyrių). Alyftrek reikia vartoti tik tiems pacientams,

kuriems diagnozuota CF. CF diagnozę reikia nustatyti remiantis diagnostikos gairėmis ir klinikiniu vertinimu.

Yra nedaug pacientų, turinčių 4 lentelėje neišvardytų mutacijų, kurios gali reaguoti į gydymą. Tokiais atvejais galimybę skirti gydymą galima apsvarstyti, jeigu gydytojas mano, kad galima naudoti yra didesnė už galimą riziką, ir atidžiai prižiūrint gydytojui. Tai netaikoma CF sergantiems pacientams, turintiems dvi I klasės (nulines) mutacijas (mutacijas, kurios negamina CFTR baltymo), nes nėra tikėtina, kad jie reaguos į gydymą modulatoriais (žr. 4.1, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet rekomenduojama įvertinti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumą bei bendrojo bilirubino kiekį. Reikia apsvarstyti dažnesnį pacientų, kuriems anksčiau buvo kepenų liga arba padidėjęs transaminazių aktyvumas, stebėjimą (žr. 4.4 skyrių).

Suaugusiesiems ir 6 metų bei vyresniems vaikams ir paaugliams reikia skirti dozes, nurodytas 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos CF sergantiems 6 metų ir vyresniems asmenims		
Amžius	Svoris	Paros dozė (vieną kartą per parą)
≥ 6 metų	< 40 kg	Trys tabletės 50 mg deutivakaftoro / 20 mg tezakaftoro / 4 mg vanzakaftoro
	≥ 40 kg	Dvi tabletės 125 mg deutivakaftoro / 50 mg tezakaftoro / 10 mg vanzakaftoro

Kiekvieną dozę reikia suvartoti visą su maistu, kuriame yra riebalų, vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną (žr. „Vartojimo metodas“).

Praleista dozė

Jeigu dozė praleista prieš 6 valandas ar mažiau laiko, praleistą dozę reikia išgerti kuo greičiau ir kitą dieną vaistinių preparatų reikia toliau vartoti įprastu laiku.

Jeigu ilgiau nei 6 valandos yra praėję nuo to laiko, kai reikėjo išgerti dozę, praleistos dozės gerti nebegalima, o kitą dieną vaistinių preparatų toliau reikia vartoti įprastu laiku.

Vartojimas kartu CYP3A inhibitoriais

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (pvz., flukonazolu, eritromicinu, verapamiliu) arba stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itraconazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, telitromicinu ar klaritromicinu), dozę reikia sumažinti pagal 2 lentelėje pateiktas rekomendacijas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

2 lentelė. Dozavimo režimas vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A inhibitoriais			
Amžius	Svoris	Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai	Stiprūs CYP3A inhibitoriai
≥ 6 metų	< 40 kg	Dvi tabletės 50 mg deutivakaftoro / 20 mg tezakaftoro / 4 mg vanzakaftoro kas antrą dieną	Dvi tabletės 50 mg deutivakaftoro / 20 mg tezakaftoro / 4 mg vanzakaftoro vieną kartą per savaitę
	≥ 40 kg	Viena tabletė 125 mg deutivakaftoro / 50 mg tezakaftoro / 10 mg vanzakaftoro kas antrą dieną	Viena tabletė 125 mg deutivakaftoro / 50 mg tezakaftoro / 10 mg vanzakaftoro vieną kartą per savaitę

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal Child-Pugh)

Dozės koreguoti nerekomenduojama. Reikia atidžiai stebėti kepenų funkcijos tyrimų rodiklius (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal Child-Pugh)

Vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama. D-IVA/TEZ/VNZ skyrimą galima svarstyti tik esant aiškiai tokio gydymo būtinybei ir tik jeigu galima gydymo nauda nusveria riziką. Jeigu vaistinio preparato vartojama, dozės koreguoti nerekomenduojama. Reikia atidžiai stebėti kepenų funkcijos tyrimų rodiklius (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal Child-Pugh)

Vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

CF sergantiems asmenims, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba galutinės stadijos inkstų liga, gydymo patirties nėra (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

D-IVA/TEZ/VNZ saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams dar neištirti. Klinikinių tyrimų duomenų nėra. D-IVA/TEZ/VNZ negalima vartoti jaunesniems nei 1 metų vaikams dėl su saugumu susijusių išvadų, gautų atlikus tezakافتو tyrimus su žiurkių jaunikliais (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. CF sergantiems pacientams reikia nurodyti, kad nurytų visą tabletę. Prieš nuryjant tablečių negalima kramtyti, smulkinti ar perlaužti, nes šiuo metu nėra klinikinių duomenų, kuriais būtų galima patvirtinti kitus vartojimo metodus.

Tabletes reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. Pavyzdžiui, riebalų yra valgiuose ar užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, arba tuose, kurių sudėtyje yra kiaušinių, sūrio, riešutų, nenugriebto pieno, arba mėsishkuose patiekaluose (žr. 5.2 skyrių).

Gydymo metu reikia vengti maisto ir gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai (-iosioms) medžiagai (-oms) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs transaminazių aktyvumas ir kepenų pažeidimas

Pažengusia kepenų liga jau sirgusiems ir nesirgusiems pacientams, vartojusiems eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinio vaistinių preparatų, kurio sudėtyje buvo viena ta pati veiklioji medžiaga (tezakaftoras), o kita (ivakaftoras) panaši kaip ir Alyftrek, per pirmuosius 6 gydymo mėnesius nustatyta kepenų nepakankamumo, dėl kurio prireikė transplantacijos, atvejų. Padidėjęs transaminazių aktyvumas CF sergantiems žmonėms pasireiškia dažnai ir yra pastebėtas tarp kai kurių D-IVA/TEZ/VNZ gydytų pacientų, sergančių CF (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, vartojantiems IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, kartais transaminazių aktyvumo padidėjimas buvo susijęs su kartu padidėjusiu bendrojo bilirubino kiekiu. Visiems pacientams, sergantiems CF, prieš pradedant gydymą, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet rekomenduojama įvertinti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumą bei bendrojo bilirubino kiekį. CF sergantiems asmenims, kurių anamnezėje yra buvę kepenų ligos ar transaminazių suaktyvėjimo būklių, šiuos rodiklius reikėtų tikrinti dažniau.

Pacientui pasireiškus klinikinių požymių ar simptomų, kurie leistų įtarti, kad pažeistos kepenys (pvz., gelta ir (arba) tamsus šlapimas, neaiškios kilmės pykinimas ar vėmimas, skausmas dešiniajame viršutiniame pilvo kvadrante arba anoreksija), reikia laikinai nutraukti gydymą ir skubiai ištirti transaminazių ir bendrojo bilirubino rodiklius kraujo serume. Jeigu ALT ar AST rodiklis $> 5 \times$ viršutinės normos ribos (VNR) arba jeigu ALT ar AST rodiklis $> 3 \times$ VNR ir kartu bilirubino rodiklis $> 2 \times$ VNR, vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti. Reikia atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol patologiniai rodikliai normalizuosis. Pagerėjus būklei, reikia apsvarstyti gydymo atnaujinimo naudos ir rizikos santykį (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius). Pacientus, kuriems laikinai nutrauktas gydymas atnaujinamas, reikia atidžiai stebėti.

CF sergantiems žmonėms, kuriems jau anksčiau nustatyta pažengusi kepenų liga (pvz., cirozė, vartų venos hipertenzija), D-IVA/TEZ/VNZ reikia skirti atsargiai ir tik tokiomis aplinkybėmis, kai nauda nusveria riziką. Jeigu šiems pacientams vaistinio preparato skiriama, pradėjus gydymą juos reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems dėl nepageidaujamų reakcijų visiškai ar laikinai nutrauktas gydymas vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra tezakaftoro ar ivakaftoro

Saugumo duomenų, susijusių su D-IVA/TEZ/VNZ vartojimu pacientams, kuriems anksčiau dėl nepageidaujamų reakcijų visiškai ar laikinai nutrauktas gydymas vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra tezakaftoro ar ivakaftoro, nėra. Prieš skiriant D-IVA/TEZ/VNZ šiems pacientams, reikia apsvarstyti gydymo naudos ir rizikos santykį. Jeigu šiems pacientams D-IVA/TEZ/VNZ skiriama, juos reikia atidžiai stebėti, atsižvelgiant į klinikinę būklę.

Sutrikusi kepenų funkcija

Gydymas pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nerekomenduojamas. CF sergantiems asmenims, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo, svarstyti D-IVA/TEZ/VNZ vaistinio preparato skyrimą galima tik esant aiškiai klinicinei būtinybei ir tikimybei, kad gydymo nauda nusvers riziką. Jeigu vaistinio preparato vartojama, dozės koreguoti nereikia.

Pacientų, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, gydyti D-IVA/TEZ/VNZ negalima (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Depresija ir kiti psichikos sutrikimai

D-IVA/TEZ/VNZ gydomiems pacientams nustatyta depresija ir nerimas. Pranešta apie elgesio pokyčių ir nemigos atvejus pacientams, vartojantiems vaistinių preparatų, kurio sudėtyje yra

eleksakftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro, kuriame yra viena ta pati (tezakaftoras) ir viena panaši (ivakaftoras) veiklioji medžiaga kaip Alyftrek.

Kai kuriais atvejais nutraukus gydymą simptomai susilpnėjo. Pacientus (ir prižiūrinčius asmenis) reikia įspėti, kad būtina stebėti, ar neatsiranda prislėgta nuotaika, minčių apie savižudybę, miego sutrikimų arba neįprastų elgesio pokyčių ir nurodyti jiems informuoti gydytoją, jeigu pasireiškė šie simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Patirties D-IVA/TEZ/VNZ gydant CF sergančius asmenis, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) galutinės stadijos inkstų liga, nėra, todėl šią populiaciją reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Mutacijos, kurių reagavimas į gydymą modulatoriais nėra tikėtinas

Tikėtina, kad pacientai, kurių genotipą sudaro dvi *CFTR* mutacijos, kurios negamina CFTR baltymo (t. y., dvi I klasės mutacijos), nereaguos į gydymą.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose D-IVA/TEZ/VNZ lyginamas su TEZ/IVA arba IVA

Klinikinių tyrimų, kurių metu būtų galima tiesiogiai palyginti D-IVA/TEZ/VNZ su TEZ/IVA arba IVA pacientams, neturintiems *F508del* variantų, neatlikta.

Pacientai po organų transplantacijos

D-IVA/TEZ/VNZ vartojimas CF sergantiems asmenims, kuriems atlikta organo transplantacija, netirtas. Todėl vaistinio preparato vartoti pacientams, kuriems atlikta transplantacija, nerekomenduojama. Jeigu vartoti reikia, žr. 4.5 skyriuje pateiktą informaciją apie sąveiką su dažnai vartojamais imunosupresantais.

Nepageidaujami bėrimo reiškiniai

Bėrimo atvejų dažniau pasireiškė moterims nei vyrams, ypač moterims, vartojančioms hormoninių kontraceptikų. Negalima atmesti hormoninių kontraceptikų įtakos bėrimo reiškiniams. Jeigu hormoninių kontraceptikų vartojantiems CF sergantiems asmenims atsirado bėrimas, svarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą ir D-IVA/TEZ/VNZ, ir hormoniniais kontraceptikais. Bėrimui pranykus, patartina pirmiausia grįžti prie gydymo D-IVA/TEZ/VNZ, bet be hormoninių kontraceptikų, jei yra tokia galimybė. Jeigu bėrimas neatsinaujina, galima vėl pradėti vartoti hormoninius kontraceptikus (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Senyviems pacientams

Į klinikinius D-IVA/TEZ/VNZ tyrimus nebuvo įtraukta pakankamai 65 metų ir vyresnių CF sergančių asmenų, kad būtų galima nustatyti, ar šie pacientai kitaip reaguoja į gydymą nei jaunesni suaugusieji. Dozių rekomendacijos pagrįstos farmakokinetinėmis savybėmis ir žiniomis, sukauptomis tyrimų, atliktų tezakaftorą / ivakaftorą (TEZ/IVA) derinant su ivakaftoru (IVA) ir skiriant vien ivakaftorą metu (IVA) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

CYP3A induktoriai

Kartu vartojant vidutinio stiprumo arba stiprių CYP3A induktorių, vanzakaftoro (VNZ), tezakaftoro (TEZ) ir deutivakaftoro (D-IVA) ekspozicija tikėtina mažėja, o tai gali susilpninti D-IVA/TEZ/VNZ veiksmingumą, todėl vartoti kartu su vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A inhibitoriai

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A inhibitoriais, VNZ, TEZ ir D-IVA ekspozicija padidėja. Todėl kartu skiriant vidutinio stiprumo ar stiprių CYP3A inhibitorių, dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Katarakta

Jaunesniems nei 18 metų CF sergantiems pacientams, kuriems pagal gydymo schemą buvo skiriama ivakaftoro (IVA), nustatyta neįgimto akies lęšiuko drumstumo atvejų, kuris neturėjo įtakos regėjimui, atvejų. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas, radiacijos poveikis), negalima atmesti galimos rizikos, susijusios su IVA vartojimu. Kadangi D-IVA yra deuterintas IVA izotopologas, pradedant gydyti D-IVA/TEZ/VNZ jaunesnius nei 18 metų CF sergančius vaikus ir paauglius, rekomenduojama atlikti pradinį ir tolesnį stebėjimo akių tyrimus (žr. 5.3 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, veikiantys D-IVA/TEZ/VNZ farmakokinetiką

CYP3A induktoriai

VNZ, TEZ ir D-IVA yra CYP3A substratai. VNZ ir D-IVA yra jautrūs CYP3A substratai. Kartu vartojant CYP3A induktorių, gali sumažėti D-IVA/TEZ/VNZ ekspozicija, todėl vaistinis preparatas gali būti ne toks veiksmingas. Kartu vartoti vidutinio stiprumo ar stiprių CYP3A induktorių nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio stiprumo ar stiprių CYP3A induktorių pavyzdžiai:

- rifampicinas, rifabutinas, fenobarbitalis, karbamazepinas, fenitoinas, paprastoji jonažolė (*Hypericum perforatum*) ir efavirenas

CYP3A inhibitoriai

Kartu vartojant stipraus CYP3A inhibitoriaus itraconazolo, VNZ AUC koncentracija padidėjo 10,5 karto, TEZ AUC – 4,0-4,5 karto, o D-IVA AUC – 11,1 karto. D-IVA/TEZ/VNZ dozę reikia sumažinti, kai kartu vartojama stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Stiprių CYP3A inhibitorių pavyzdžiai:

- ketokonazolas, itraconazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas
- telitromicinas ir klaritromicinas

Tyrimai taikant modelius parodė, kad, kartu vartojant vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius, VNZ, TEZ ir D-IVA AUC koncentracija gali padidėti atitinkamai maždaug 2,4-3,9 karto, 2,1 karto ir 2,9-4,8 karto. D-IVA/TEZ/VNZ dozę reikia sumažinti, kai kartu vartojama vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių pavyzdžiai:

- flukonazolas
- eritromicinas

- verapamilis

Gydymo D-IVA/TEZ/VNZ metu geriant greipfrutų sulčių, kurių viena ar daugiau sudedamųjų medžiagų vidutiniškai slopina CYP3A, gali padidėti VNZ, TEZ ir D-IVA ekspozicija. Gydymo metu reikia vengti maisto ir gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.2 skyrių).

Ciprofloksacinas

D-IVA/TEZ/VNZ vartojimas kartu su ciprofloksacinu nėra įvertintas. Tačiau ciprofloksacinas neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio TEZ ir IVA ekspozicijai, todėl nesitikiama, kad jis kliniškai reikšmingai veiktų VNZ ar D-IVA ekspoziciją. Taigi su D-IVA/TEZ/VNZ tuo pat metu vartojant ciprofloksacino, dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia VNZ, TEZ ir D-IVA

CYP2C9 substratai

D-IVA gali slopinti CYP2C9, todėl tuo pat metu vartojant D-IVA/TEZ/VNZ ir varfariną rekomenduojama stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNR) rodiklį. Tarp kitų vaistinių preparatų, kurių ekspozicija gali padidėti dėl D-IVA/TEZ/VNZ poveikio, minėtini glimepiridas ir glipizidas; šiuos vaistinius preparatus reikia vartoti atsargiai.

Galima sąveika su nešikliais

D-IVA/TEZ/VNZ vartojimas kartu su P-glikoproteino (P-gp) substratais nėra įvertintas. Tačiau tuo pat metu vartojant tezakaftorą / ivakaftorą (TEZ / IVA) ir jautrų P-gp substratą digoksiną, digoksino AUC koncentracija padidėjo 1,3 karto. Kartu vartojamas D-IVA/TEZ/VNZ gali padidinti vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs P-gp substratai, sisteminę ekspoziciją, dėl to gali sustiprėti ar pailgėti jų terapinis poveikis ir padidėti nepageidaujamų reakcijų tikimybė. Skiriant kartu su digoksinu ar kitais P-gp substratais, kurių terapinis indeksas mažas, pvz., ciklosporinu, everolimuzu, sirolimuzu ir takrolimuzu, reikia imtis atsargumo ir tinkamos stebėsenos priemonių.

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, VNZ, TEZ ir D-IVA gali silpnai slopinti OATP1B1 kliniškai reikšmingos koncentracijos lygmeniu. D-IVA pasižymi panašia OATP1B1 slopinimo geba IVA atžvilgiu *in vitro*. Vartojant TEZ / IVA kartu su OATP1B1 substratu pitavastatinu, kliniškai reikšmingo poveikio pitavastatino ekspozicijai nepasireiškė.

Krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) substratai

VNZ ir D-IVA yra BCRP inhibitoriai *in vitro*. D-IVA/TEZ/VNZ vartojant kartu su BCRP substratais, gali padidėti tų substratų ekspozicija, tačiau tai nėra kliniškai ištirta. Kai tuo pat metu vartojami BCRP substratai, reikia būti atsargiems ir taikyti tinkamą stebėseną.

Hormoniniai kontraceptikai

D-IVA/TEZ/VNZ vartojimas kartu su geriamaisiais kontraceptikais nėra įvertintas. Tiriant TEZ derinio su IVA ir vien IVA vartojimą su etinilestradioliu / noretindronu, jokio kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko ekspozicijai nenustatyta. VNZ, TEZ ir D-IVA gali silpnai sužadinti arba slopinti CYP3A *in vitro*. D-IVA/TEZ/VNZ poveikis geriamųjų kontraceptikų veiksmingumui nėra tikėtinas.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie D-IVA/TEZ/VNZ vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu Alyftrek geriau nevartoti.

Žindymas

Negausiais duomenimis, TEZ išsiskiria į gydomų moterų pieną ir buvo kiekybiškai nustatytas gydomų moterų žindomų naujagimių ar kūdikių plazmoje. VNZ laktacijos laikotarpiu išsiskiria į žiurkių pieną. D-IVA poveikis nėra įvertintas, tačiau negausūs duomenys rodo, kad IVA išsiskiria į gydomų moterų pieną ir buvo kiekybiškai nustatytas gydomų moterų žindomų naujagimių ar kūdikių plazmoje.

Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Alyftrek.

Vaisingumas

Duomenų apie VNZ, TEZ ir D-IVA poveikį žmogaus vaisingumui nėra. D-IVA poveikis žiurkių vaisingumui nėra įvertintas, tačiau IVA turėjo įtakos žiurkių patelių ir patinėlių vaisingumui. VNZ ir TEZ žiurkių patinėlių ir patelių vaisingumui ir reprodukcijos rodikliams poveikio neturėjo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

D-IVA/TEZ/VNZ gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gauta pranešimų apie CF sergantiems pacientams, gydomiems tiek TEZ / IVA ir IVA deriniu, tiek vien tik IVA, pasireiškusį svaigulį (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia įspėti, kad pasireiškus svaiguliui nevairuotų ir nevaldytų mechanizmų, kol simptomai nepranyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Alyftrek vartojusiems 12 metų ir vyresniems CF sergantiems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (15,8 %) ir viduriavimas (12,1 %). Klinikinių tyrimų metu nustatytas gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 3,8 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, buvo padidėję alaninaminotransferazės aktyvumo (1,5 %) ir padidėję aspartataminotransferazės aktyvumo (1,3 %) rodikliai.

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė vartojant Alyftrek, yra padidėjęs ALT rodiklis (0,4 %) ir padidėjęs AST rodiklis (0,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA derinį kartu su IVA ir vartojant vien IVA. Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal MedDRA dažnio klasifikaciją: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pagal pirmenybinį terminą, pasireiškimo atvejus ir dažnį

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	labai dažnas
	Nazofaringitas	labai dažnas
	Gripas*	labai dažnas
	Rinitas	dažnas
Psichikos sutrikimai	Depresija*	dažnas
	Nerimas*	dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas*	labai dažnas
	Svaigulys	labai dažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Ausies skausmas	dažnas
	Diskomfortas ausyje	dažnas
	Ūžesys (tinnitus)	dažnas
	Ausies būgnelio hiperemija	dažnas
	Vestibulinis sutrikimas	dažnas
	Ausų užgulimas	nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas	labai dažnas
	Nosies užburkimas	labai dažnas
	Sinusų užburkimas	dažnas
	Ryklės eritema (raudonė)	dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	labai dažnas
	Viduriavimas*	labai dažnas
	Pykinimas	dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas	labai dažnas
	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas*	dažnas
	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas*	dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas*	dažnas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Krūties darinys	dažnas
	Krūties uždegimas	nedažnas
	Ginekomastija	nedažnas
	Spenelio sutrikimas	nedažnas
	Spenelio skausmas	nedažnas
Tyrimai	Bakterijos skrepliuose	labai dažnas
	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje*	dažnas

* Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant deutivakaftoro / tezakaftoro / vanzakaftoro klinikinius tyrimus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Tyrimų 121-102 ir 121-103 metu vartojant D-IVA/TEZ/VNZ, didžiausio transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo $> 8 \times$, $> 5 \times$ arba $> 3 \times$ VNR naujų atvejų dažnis buvo 1,3 %, 2,5 % ir 6,0 %.

Nepageidaujamų padidėjusio transaminazių aktyvumo reakcijų dažnis vartojant D-IVA/TEZ/VNZ buvo 9,0 %. Dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo gydymą reikėjo nutraukti 1,5 % D-IVA/TEZ/VNZ gydytų tiriamųjų.

Tyrimo 121-105 (kohorta B1) metu nustatytas didžiausio transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo $> 8 \times$, $> 5 \times$ ir $> 3 \times$ VNR naujų atvejų dažnis tarp CF sergančių tiriamųjų nuo 6 iki mažiau nei 12 metų atitinkamai buvo 0 %, 1,3 %, and 3,8 %.

Nepageidaujami bėrimo reiškiniai

Tyrimų 121-102 ir 121-103 metu nepageidaujamų bėrimo reiškinų (pvz., bėrimo, nežinčio išbėrimo) pasireiškimo dažnis vartojant D-IVA/TEZ/VNZ buvo 11,0 %. Bėrimo reiškiniai paprastai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Bėrimas pasireiškė 9,4 % vyrų ir 13,0 % moterų (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas

Tyrimų 121-102 ir 121-103 metu D-IVA/TEZ/VNZ grupėje didžiausio kreatinfosfokinazės aktyvumo $> 5 \times$ VNR pasireiškimo dažnis buvo 7,9 %. Dėl padidėjusio kreatinfosfokinazės aktyvumo gydymą reikėjo nutraukti 0,2 % D-IVA/TEZ/VNZ gydytų tiriamųjų.

Vaikų populiacija

D-IVA/TEZ/VNZ saugumo duomenys tyrime 121-105 (kohorta B1) buvo vertinami į analizę įtraukus 78 tiriamuosius nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų, sirgusius CF. D-IVA/TEZ/VNZ saugumo duomenys tyrime 121-102 ir tyrime 121-103 buvo vertinami į analizę įtraukus 67 tiriamuosius nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sirgusius CF. Vaikų ir suaugusių pacientų saugumo duomenys iš esmės yra panašūs.

Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Tyrimo 121-105 (kohorta B1) metu nustatytas didžiausio transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo $> 8 \times$, $> 5 \times$ ir $> 3 \times$ VNR naujų atvejų dažnis tarp CF sergančių tiriamųjų nuo 6 iki mažiau nei 12 metų atitinkamai buvo 0,0 %, 1,3 % ir 3,8 %. Nė vienam Alyftrek gydytam pacientui nenustatyta $> 3 \times$ VNR transaminazių aktyvumo padidėjimo, susijusio su $> 2 \times$ VNR padidėjusiu bendrojo bilirubino kiekiu, ir nereikėjo nutraukti gydymo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo (žr. 4.4 skyrių).

Bėrimas

Atliekant tyrimą 121-105, kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų, 4 (5,1 %) tiriamųjų nustatytas bent 1 bėrimo reiškinys. Bėrimo reiškiniai buvo nesunkūs. Šiais bėrimo atvejais gydymo nutraukti nereikėjo – nei visiškai, nei laikinai.

Lęšiuko drumstumas

Atliekant tyrimą 121-105, kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų, 1 (1,3 %) tiriamajam nustatytas lęšiuko drumstumo reiškinys.

Kitos ypatingos populiacijos

D-IVA/TEZ/VNZ saugumo duomenys iš esmės buvo panašūs visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant analizę pagal amžių, lytį, pradinio įvertinimo procentinį prognozuojamą forsuoto iškvėpimo tūrį per 1 sekundę (ppFEV₁) ir geografinius regionus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialių priešnuodžių perdozavus Alyftrek nėra. Perdozavimo gydymas apima bendras palaikomąsias priemones, įskaitant pagrindinių paciento organizmo būklės rodiklių bei klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemą veikiantys sisteminiai vaistiniai preparatai, ATC kodas – R07AX33

Veikimo mechanizmas

VNZ ir TEZ yra CFTR korektoriai, kurie jungiasi su skirtingomis CFTR baltymo vietomis ir turi adityvų poveikį palengvinant tam tikrų CFTR baltymo mutantinių formų (įskaitant *F508del*-CFTR) apdorojimą ląstelėse ir pernašą, kad padidėtų iki ląstelių paviršiaus nunešamo CFTR baltymo kiekis, palyginti su bet kuria molekule atskirai. D-IVA sustiprina CFTR baltymo atviro kanalo (arba vartų mechanizmo) tikimybę ląstelių paviršiuje.

Dėl sudėtinio VNZ, TEZ ir D-IVA poveikio padidėja CFTR kiekis ir funkcija ląstelių paviršiuje ir CFTR suaktyvėja, kaip nustatyta matuojant CFTR sąlygojamą chloridų pernašą *in vitro* ir tiriant chloridų koncentraciją prakaitu (PrCl) CF sergantiems asmenims.

CFTR chloridų pernašos analizė FRT ląstelėse, kuriose integruota mutantinio CFTR raiška

Su chloridų pernaša susijęs mutantinio CFTR baltymo atsakas į D-IVA/TEZ/VNZ buvo nustatytas elektrofiziologinės analizės metodais, naudojant Ussing kamerą ir FRT (angl. *Fischer Rat Thyroid*, FRT) ląstelių linijų su įterptomis atskiromis CFTR mutacijomis diagnostikos panelę. D-IVA/TEZ/VNZ padidino chloridų pernašą FRT ląstelėse, kuriose integruota atrankinių CFTR mutacijų raiška.

CFTR chloridų pernašos atsako slenkstis *in vitro* buvo apibrėžtas kaip bent 10 % padidėjimas nuo pradinio rodiklio lyginant su nepaveikta norma, nes pagal tai galima prognozuoti arba pagrįstai tikėtis prognozuoti klinikinį atsaką. Atskirų mutacijų atžvilgiu, CFTR sąlygojamos chloridų pernašos pokyčio nuo pradinio įvertinimo dydis *in vitro* nėra susijęs su klinikinio atsako dydžiu.

CF atveju, jei yra viena CFTR mutacija, reaguojanti į D-IVA/TEZ/VNZ, remiantis *in vitro* duomenimis FRT ląstelėse, tikėtina, kad bus pasiektas klinikinis atsakas.

4 lentelėje išvardytos CFTR mutacijos, įtrauktos į gydymo Alyftrek indikaciją. Šioje lentelėje išvardytų CFTR mutacijų atsiradimas neturi būti naudojamas vietoj cistinės fibrozės diagnozės arba kaip vienintelis lemiantis veiksnys skiriant vaistinį preparatą.

4 lentelė. Nustatytos CFTR mutacijos, reaguojančios į D-IVA/TEZ/VNZ, remiantis klinikiniais ir (arba) <i>in vitro</i> duomenimis				
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

4 lentelė. Nustatytos CFTR mutacijos, reaguojančios į D-IVA/TEZ/VNZ, remiantis klinikiniais ir (arba) *in vitro* duomenimis

293A→G	E264V	H620P	N418S	S13P
3007del6	E282D	H620Q	N900K	S158N
3131del15	E292K	H939R [#]	P1013H	S182R
3132T→G	E384K	H939R;H94	P1013L	S18I
3141del9	E403D [#]	9L [‡]	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 [†]	I1234Vdel6a	P499A	S519G
3523A→G	E92K [#]	a	P574H	S531P
3601A→C	F1016S [#]	I125T	P5L [#]	S549I
3761T→G	F1052V [#]	I1269N [#]	P67L [#]	S549N*
3791C/T	F1074L [#]	I1366N [#]	P750L	S549R*
3849+10kbC→T [†]	F1078S	I1366T	P798S	S557F
3850G→A	F1099L [#]	I1398S	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148L	P99L	S589N [#]
4193T→G	F191V [#]	I148N	Q1012P	S624R
546insCTA [#]	F200I	I148T;H609	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del [#]	R [‡]	Q1209P	S737F [#]
711+3A→G [†]	F311L [#]	I175V [#]	Q1291H	S821G
A1006E [#]	F312del	I331N	Q1291R [#]	S898R
A1025D	F433L	I336K*	Q1313K	S912L [#]
A1067P	F508C;S1251N [‡] [#]	I336L	Q1352H	S912L;G1244
A1067T [#]	F508del*	I444S	Q151K	V [‡]
A1067V	F508del;R1438W [‡]	I497S	Q179K	S912T
A107G	F575Y [#]	I502T*	Q237E [#]	S945L*
A1081V	F587I	I506L	Q237H [#]	S955P
A1087P	F587L	I506T	Q237P	S977F [#]
A120T [#]	F693L(TTG)	I506V	Q30P	S977F;R1438
A1319E	F87L	I506V;D116	Q359K/T360K [‡]	W [‡]
A1374D	F932S	8G [‡]	Q359R [#]	T1036N [#]
A141D	G1047D	I521S	Q372H	T1057R
A1466S	G1047R	I530N	Q452P	T1086A
A155P	G1061R	I556V	Q493L	T1086I
A234D [#]	G1069R [#]	I586V	Q493R	T1246I
A234V	G1123R	I601F [#]	Q552P	T1299I
A238V	G1173S	I601T	Q98P	T1299K
A309D	G1237V	I618N	Q98R [#]	T164P
A349V [#]	G1244E*	I618T [#]	R1048G	T338I [#]
A357T	G1244R	I86M	R1066C	T351I
A455E*	G1247R	I980K [#]	R1066G	T351S
A455V	G1249E	K1060T [#]	R1066H*	T351S;R851L [‡]
A457T	G1249R [#]	K162E	R1066L	T388M
A462P	G1265V	K464E	R1066M	T465I
A46D	G126D [#]	K464N	R1070P	T465N
A534E	G1298V	K522E	R1070Q [#]	T501A
A554E [#]	G1349D [#]	K522Q	R1070W [#]	T582S
A559T	G149R	K951E	R1162Q	T604I
A559V	G149R;G576A;R6	L1011S	R117C	T908N
A561E	68C [‡]	L102R	R117C;G576A;R668	T990I
A566D	G178E [#]	L102R;F101	C [‡]	V1008D
A613T	G178R [#]	6S [‡]	R117G [#]	V1010D

4 lentelė. Nustatytos *CFTR* mutacijos, reaguojančios į D-IVA/TEZ/VNZ, remiantis klinikiniais ir (arba) *in vitro* duomenimis

A62P	G194R [#]	L1065P	R117H	V1153E [#]
A72D	G194V [#]	L1065R	R117L [#]	V11I
A872E	G213E	L1077P*	R117L;L997F [‡]	V1240G [#]
c.1367_1369dupT	G213E;R668C [‡]	L1227S	R117P [#]	V1293G [#]
TG	G213V	L1324P [#]	R1239S	V1293I
C225R	G226R	L1335P [#]	R1283G	V1415F
C491R	G239R	L137P	R1283M [#]	V201M [#]
C590Y	G253R	L137R	R1283S [#]	V232A
C866Y	G27E	L1388P	R1438W	V232D [#]
D110E [#]	G27R	L1480P [#]	R248K	V317A
D110H [#]	G314E [#]	L159S	R258G [#]	V322M
D110N	G314R	L15P [#]	R297Q	V392G
D1152A	G424S	L15P;L1253	R31L [#]	V456A
D1152H*	G437D	F [‡]	R334L [#]	V456F
D1270N [#]	G451V	L165S	R334Q [#]	V520F
D1270Y	G461R	L167R	R347H [#]	V520I
D1312G	G461V	L206W*	R347L [#]	V562I;A1006E
D1377H	G463V	L210P	R347P*	[‡]
D1445N	G480C	L293P	R352Q*	V562L
D192G [#]	G480D	L327P	R352W [#]	V591A
D192N	G480S	L32P	R516G	V603F
D373N	G500D	L333F	R516S	V920L
D426N	G545R	L333H	R553Q [#]	V920M
D443Y [#]	G551A	L346P [#]	R555G	V93D
D443Y;G576A;R6	G551D*	L441P	R560S	W1098C*
68C [‡] [#]	G551R	L453S	R560T	W1282G
D513G	G551S [#]	L467F	R600S	W1282R*
D529G	G576A;R668C [‡] [#]	L558F	R709Q	W202C
D565G	G576A;S1359Y [‡]	L594P	R74Q [#]	W361R
D567N	G622D [#]	L610S	R74Q;R297Q [‡]	W496R
D572N	G622V	L619S	R74Q;V201M;D1270	Y1014C [#]
D579G [#]	G628A	L633P	N [‡]	Y1032C [#]
D58H	G628R	L636P	R74W [#]	Y1032N
D58V	G85E*	L88S	R74W;D1270N [‡] [#]	Y1073C
D614G [#]	G85V	L927P	R74W;R1070W;D12	Y1092H
D651H	G91R	L967F;L109	70N [‡]	Y109C
D651N	G930E	6R [‡]	R74W;S945L [‡]	Y109H
D806G	G970D [#]	L973F	R74W;V201M [‡] [#]	Y109N [#]
D924N [#]	G970S	M1101K*	R74W;V201M;D127	Y122C
D979A	G970V	M1101R	0N [‡] [#]	Y1381H
D979V [#]	H1054D*	M1137R	R74W;V201M;L997	Y161C
D985H	H1079P	M1137V	F [‡]	Y161D
D985Y	H1085P	M1210K	R751L [#]	Y161S [#]
D993A	H1085R	M150K	R75L	Y301C
D993G	H1375N	M150R	R75Q;L1065P [‡]	Y517C
D993Y	H1375P [#]	M152L	R75Q;N1088D [‡]	Y563N*
E1104K	H139L	M152V [#]	R75Q;S549N [‡]	Y569C
E1104V	H139R	M265R [#]	R792G [#]	Y89C
E1126K	H146R	M348K	R792Q	Y913C
E116K [#]		M394L	R810G	Y913S
		M469V	R851L	Y919C
		M498I	R933G [#]	
		M952I [#]	S1045Y	
		M952T [#]	S108F	
		M961L		

4 lentelė. Nustatytos CFTR mutacijos, reaguojančios į D-IVA/TEZ/VNZ, remiantis klinikiniais ir (arba) *in vitro* duomenimis

Yra CF sergančių žmonių, turinčių dvi retas, ne *F508del* CFTR mutacijas, kurios 4 lentelėje nenurodytos. Jeigu jie neturi dviejų I klasės (nulinių) mutacijų (mutacijų, kurios negamina CFTR baltymo) (žr. 4.1 skyrių), jie gali reaguoti į gydymą. Tokiais atvejais Alyftrek vartojimą galima apsvarstyti, jeigu gydytojas mano, kad galima nauda yra didesnė už galimą riziką, ir atidžiai prižiūrint gydytojiui.

CF diagnozę reikia nustatyti remiantis diagnostikos gairėmis ir klinikiniu vertinimu, nes pacientų, turinčių tą patį genotipą, fenotipas labai skiriasi.

* Mutacijos, patvirtintos klinikiniais duomenimis.

† Nekanoninės splaisingo mutacijos, kurių veiksmingumas ekstrapoliuojamas pagal kitų CFTR moduliatorių klinikinius duomenis, nes šių mutacijų negalima tirti FRT tyrimu.

‡ Sudėtinės mutacijos ir (arba) jų junginiai, kai viename CFTR geno alelyje yra kelios mutacijos; jų buvimas nesusijęs su mutacijų buvimu kitame alelyje.

¶ N1303K ekstrapoliuota pagal klinikinius duomenis, gautus naudojant IVA/TEZ/ELX kartu su IVA, ir paremta žmonių bronchų epitelio (angl. *human bronchial epithelial*, HBE) tyrimo duomenimis.

Mutacijos ekstrapoliuojamos remiantis FRT duomenimis, taikant gydymą TEZ/IVA arba IVA monoterapiją, teigiamas atsakas rodo klinikinį atsaką.

Neanotuotos mutacijos įtraukiamos remiantis FRT tyrimu, taikant gydymą D-IVA/TEZ/VNZ, kuriame teigiamas atsakas rodo klinikinį atsaką.

Farmakodinaminis poveikis***Poveikis chloridų koncentracijai prakaitu***

Tyrimė 121-102 (CF sergantys asmenys, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir antrąją CFTR mutacija bei tikimybe, kad CFTR baltymo negaminama arba CFTR baltymas neperneša chloridų ir nereaguoja į kitus CFTR modulius (IVA ir TEZ/IVA) *in vitro*) gydymo skirtumas tarp D-IVA/TEZ/VNZ ir IVA/TEZ/ELX pagal vidutinį absoliutųjį PrCl pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -8,4 mmol/l (95 % PI: -10,5, -6,3; $P < 0,0001$).

Tyrimė 121-103 (CF sergantys asmenys, homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, kurių antroji mutacija buvo su vartų mechanizmo defektu arba liekamuoju CFTR aktyvumu, arba asmenys, kuriems buvo bent viena į IVA/TEZ/ELX reaguojanti mutacija, bet nebuvo *F508del* mutacijos) gydymo skirtumas tarp D-IVA/TEZ/VNZ ir IVA/TEZ/ELX pagal vidutinį absoliutųjį PrCl pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -2,8 mmol/l (95 % PI: -4,7, -0,9; $P = 0,0034$).

Atliekant tyrimą 121-105, kohorta B1 (CF sergantys vaikai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų, kuriems buvo bent viena į IVA/TEZ/ELX reaguojanti mutacija), vidutinis absoliutusias PrCl pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -8.6 mmol/l (95 % PI: -11,0, -6,3).

Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai***Poveikis QT intervalui***

Esant ekspozicijai, kuri iki 6 kartų viršija stebėtą skiriant VNZ didžiausią rekomenduojamą dozę, ir skiriant dozes, iki 3 kartų viršijančias TEZ ir D-IVA didžiausias rekomenduojamas dozes, QT/QTc intervalas sveikiems tiriamiesiems kliniškai reikšmingai nepailgėjo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

D-IVA/TEZ/VNZ veiksmingumas gydant 12 metų ir vyresnius CF sergančius asmenis buvo vertinamas dviem III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais lyginamuoju IVA/TEZ/ELX kontroliuojamais tyrimais (tyrimai 121-102 ir 121-103). D-IVA/TEZ/VNZ farmakokinetinių savybių, saugumo ir veiksmingumo CF sergantiems vaikams nuo 6 metų iki mažiau nei 12 metų duomenys pagrįsti įrodymais, sukauptais tyrimų metu D-IVA/TEZ/VNZ skiriant 12 metų ir vyresniems tiriamiesiems (tyrimai 121-102 ir 121-103) bei papildomais atvirojo, III fazės tyrimo duomenimis (tyrimas 121-105, kohorta B1).

Tyrimai 121-102 ir 121-103

Tyrimas 121-102 buvo 52 savaitių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, IVA/TEZ/ELX kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo CF sergantys tiriamieji, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* ir *CFTR* mutacijos atžvilgiu, ir buvo tikimybė, kad *CFTR* baltymas negaminamas arba *CFTR* baltymas neperneša chloridų ir nereaguoja į kitus *CFTR* modulatorius (IVA ir TEZ/IVA) *in vitro*. Iš viso 398 dalyviai, kurie buvo 12 metų ir vyresni ir sirgo CF, 4 savaitių įvadinio gydymo laikotarpiu vartojo IVA/TEZ/ELX, o po to tiriamiesiems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirtas gydymas D-IVA/TEZ/VNZ arba IVA/TEZ/ELX, kuris truko 52 savaites. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 30,8 metų (intervalas: 12,2 metų; 71,6 metų; 14,3 % – jaunesni nei 18 metų), 41 % imties sudarė moterys ir 59 % – vyrai. Po 4 savaitių trukmės įvadinio gydymo laikotarpio atlikus pradinį įvertinimą, vidutinis ppFEV₁ rodiklis buvo 67,1 procentinio punkto (intervalas: 28,0; 108,6), vidutinis CFQ-R kvėpavimo domeno balas pradinio įvertinimo metu buvo 84,4 (intervalas: 22,2; 100), o vidutinis PrCl rodiklis pradinio įvertinimo metu – 53,9 mmol/l (intervalas: 10,0 mmol/l, 113,5 mmol/l).

Tyrimas 121-103 buvo 52 savaitių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, IVA/TEZ/ELX kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo CF sergantys tiriamieji su vienu iš šių genotipų: homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, kurių antroji mutacija buvo su vartų mechanizmo defektu arba liekamuoju *CFTR* aktyvumu, arba tiriamieji, kuriems buvo bent viena į IVA/TEZ/ELX reaguojanti mutacija, bet nebuvo *F508del* mutacijos. Iš viso 573 dalyviai, kurie buvo 12 metų ir vyresni ir sirgo CF, 4 savaitių įvadinio gydymo laikotarpiu vartojo IVA/TEZ/ELX, o po to tiriamiesiems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirtas gydymas D-IVA/TEZ/VNZ arba IVA/TEZ/ELX, kuris truko 52 savaites. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 33,7 metų (intervalas: 12,2 metų; 71,2 metų; 13,8 % – jaunesni nei 18 metų), 48,9 % imties sudarė moterys ir 51,1 % – vyrai. Po 4 savaitių trukmės įvadinio gydymo laikotarpio atlikus pradinį įvertinimą, vidutinis ppFEV₁ rodiklis buvo 66,8 procentinio punkto (intervalas: 36,4; 112,5), vidutinis CFQ-R kvėpavimo domeno balas pradinio įvertinimo metu buvo 85,7 (intervalas: 27,8; 100), o vidutinis PrCl rodiklis pradinio įvertinimo metu – 42,8 mmol/l (intervalas: 10,0 mmol/l, 113,3 mmol/l).

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo skirta įvertinti ne mažesnę nei lyginamojo vaistinio preparato veiksmingumą pagal vidutinį absoliutųjį ppFEV₁ pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo. Pagal svarbiausios antrinės vertinamosios baigties kriterijų buvo vertinamas pranašumas lyginamojo vaistinio preparato atžvilgiu pagal vidutinį absoliutųjį PrCl pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo.

5 lentelėje apibendrinti pagrindiniai tyrimų 121-102 ir 121-103 veiksmingumo rezultatai.

5 lentelė. Tyrimo 121-102 ir tyrimo 121-103 veiksmingumo rezultatų analizė					
Analizė*	Statistinis rodiklis	Tyrimas 121-102		Tyrimas 121-103	
		D-IVA/TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Pagrindinė baigtis					
Pradinis ppFEV ₁ (procentiniais punktais)	Vidurkis (SN)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	n	187	193	268	276
	Vidurkis MK metodu (SP)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	MK vidurkių skirtumas, 95 % PI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	P reikšmė (vienpusė dispersija) pagal ne mažesnio veiksmingumo kriterijų [†]	< 0,0001		< 0,0001	
Svarbiausios antrinės baigtys					
Pradinis PrCl rodiklis (mmol/l)	Vidurkis (SN)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Absoliutusias PrCl pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Vidurkis MK metodu (SP)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	MK vidurkių skirtumas, 95 % PI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P reikšmė (dvipusė dispersija)	< 0,0001		0,0034	
Kitos antrinės baigtys [§]					
Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius per 52 savaites	Reiškinių skaičius	67	90	86	79
	Reiškinių dažnis per metus	0,32	0,42	0,29	0,26
	Dažnių skirtumas, 95 % PI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Absoliutusias CFQ-R KD balo pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)	n	186	192	268	270
	Vidurkis MK metodu (SP)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	MK vidurkių skirtumas, 95 % PI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; PI: pasikliautinis intervalas; SN: standartinis nuokrypis; SP: standartinė paklaida; CFQ-R KD: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta (kvėpavimo domenai); PrCl: chloridų koncentracija prakaitu					
Pastaba. Analizė pagrįsta visos analizės populiacijos duomenimis. Visa analizės populiacija apibrėžiama kaip visi atsitiktinių imčių būdu atrinkti tiriamieji, kurie yra tikslinės mutacijos CFTR alelyje nešiotojai ir yra vartoję bent vieną (1) tiriamojo vaistinio preparato dozę.					
* 4 savaitių IVA/TEZ/ELX įvadinio gydymo laikotarpis buvo skirtas pradiniam vertinimui prieš gydymą tiriamuoju vaistiniu preparatu.					
[†] Iš anksto apibrėžta ne mažesnio veiksmingumo paklaida buvo -3,0 procentiniai punktai.					
[§] Lyginimo daugialypumas nekoreguojamas.					

Tyrimų 121-102 ir 121-103 metu 24 savaitę nustatyti absoliučiojo ppFEV₁ pokyčio nuo pradinio ir absoliučiojo chloridų koncentracijos prakaitu pokyčio nuo pradinio vidurkiai išliko iki 52 savaitės.

Tyrimas 121-105

Tyrimas 121-105 buvo atvirasis tyrimas, į kurį buvo įtraukti CF sergantys tiriamieji su bent viena į IVA/TEZ/ELX reaguojančia mutacija. Kohorteje B1 buvo vertinamas D-IVA/TEZ/VNZ saugumas,

toleravimas ir veiksmingumas 24 savaitių gydymo laikotarpiu, dalyvaujant iš viso 78 vaikams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų (vidutinis amžius: 9,1 metų (intervalas: 6,2–12,0 metų), 43,6 % mergaičių, 56,4 % berniukų), kurie sirgo CF. Visi kohortos B1 dalyviai pradinio įvertinimo metu vartojo IVA/TEZ/ELX. Vidutinis ppFEV₁ rodiklis pradinio įvertinimo metu vartojant IVA/TEZ/ELX buvo 99,7 procentinio punkto (intervalas: 29,3; 146,0), vidutinis CFQ-R kvėpavimo domeno balas pradinio įvertinimo metu vartojant IVA/TEZ/ELX buvo 84,8 (intervalas: 16,7; 100), o vidutinis PrCl rodiklis pradinio įvertinimo metu vartojant IVA/TEZ/ELX – 40,4 mmol/l (intervalas: 11,5 mmol/l; 109,5 mmol/l).

Tyrimo 121-105 (kohorta B1) pagrindinės vertinamosios baigtys buvo saugumas ir toleravimas. Veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo absoliutusias ppFEV₁ pokytis, absoliutusias PrCl pokytis, absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis ir plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius per 24 savaites.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. Veiksmingumo analizės, tyrimas 121-105 (kohorta B1)		
Analizė	Statistinis rodiklis	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Antrinė veiksmingumo baigtis		
Pradinis ppFEV ₁	Vidurkis (SN)	99,7 (15,1)
Pradinis PrCl	Vidurkis (SN)	40,4 (20,9)
Absoliutusias ppFEV ₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites (procentiniais punktais)	Vidurkis MK metodu (95 % PI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Absoliutusias PrCl pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites (mmol/l)	Vidurkis MK metodu (95 % PI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)	Vidurkis MK metodu (95 % PI)	3,9 (1,5; 6,3)
Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius per 24 savaites	Reiškinį dažnis per metus	0,15
PI: pasikliautinis intervalas; ppFEV ₁ : procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; SN: standartinis nuokrypis; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – peržiūrėta		

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti D-IVA/TEZ/VNZ tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis cistinės fibrozės indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

VNZ, TEZ ir D-IVA farmakokinetika sveikiems suaugusiems tiriamiesiems ir CF sergantiems asmenims yra panaši. Pradėjus vartoti D-IVA/TEZ/VNZ vieną kartą per parą, VNZ pusiausvyrinės apykaitos koncentracija plazmoje pasiekama per 20 parų, TEZ – per 8 paras, o D-IVA – per 8 paras.

Pasiekus vartojamo D-IVA/TEZ/VNZ pusiausvyrinę apykaitą, VNZ kaupimosi santykis pagal AUC yra maždaug 6,09, TEZ – 1,92, o D-IVA – 1,74. CF sergančių 12 metų ir vyresnių asmenų pagrindiniai D-IVA/TEZ/VNZ farmakokinetikos parametrai esant pusiausvyrinei apykaitai pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė. CF sergančių 12 metų ir vyresnių asmenų vidutiniai (SN) VNZ, TEZ ir D-IVA farmakokinetikos parametrai esant pusiausvyrinei apykaitai			
Dozė	Veiklioji medžiaga	C_{max} (µ/ml)	AUC_{0-24 val.} (µg val./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)
SN: standartinis nuokrypis; C _{max} : didžiausia stebėta koncentracija; AUC _{0-24 val.} : plotas po koncentracijos ir laiko kreive esant pusiausvyrinei apykaitai.			

Absorbcija

VNZ, TEZ ir D-IVA absorbcijos laiko iki maksimalios koncentracijos (t_{max}) mediana (intervalas) yra atitinkamai maždaug 7,80 val. (3,70–11,9 val.), 1,60 val. (1,40–1,70 val.) ir 3,7 val. (2,7–11,4 val.).

VNZ ekspozicija (AUC) padidėja maždaug 4-6 kartus, vartojant su maistu, kuriame yra riebalų, palyginti su vartojimu nevalgius. D-IVA ekspozicija padidėja maždaug 3-4 kartus, vartojant su maistu, kuriame yra riebalų, palyginti su vartojimu nevalgius, o TEZ ekspozicijai maistas įtakos neturi (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

> 99 % VNZ ir D-IVA jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su albuminu ir alfa 1 rūgščiu glikoproteinu. Maždaug 99 % TEZ jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su albuminu.

Išgėrus D-IVA/TEZ/VNZ, vidutinis (SN) tariamasis VNZ, TEZ ir D-IVA pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) ir 157 l (47,3). VNZ, TEZ ir D-IVA į žmogaus raudonąsias kraujo ląsteles lengviau nepasidalija.

Biotransformacija

VNZ žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas, daugiausiai veikiant CYP3A4/5. Svarbių organizme cirkuliuojančių VNZ metabolitų nėra.

TEZ žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas, daugiausiai veikiant CYP3A4/5. Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę 100 mg ¹⁴C-TEZ dozę, M1-TEZ, M2-TEZ ir M5-TEZ buvo trys pagrindiniai žmogaus organizme cirkuliuojantys TEZ metabolitai. M1-TEZ yra panašaus stiprumo kaip TEZ ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M2-TEZ yra daug mažiau farmakologiškai veiklus nei TEZ arba M1-TEZ, o M5-TEZ nėra laikomas farmakologiškai veikliu. Dar vienas mažiau svarbus cirkuliuojantis metabolitas M3-TEZ susidaro TEZ tiesioginio gliukuronidavimo metu.

D-IVA daugiausiai metabolizuoja CYP3A4/5, susidarant dviem pagrindiniams cirkuliuojantiems metabolitams M1-D-IVA ir M6-D-IVA. M1-D-IVA atitinka maždaug penktadalį D-IVA stiprumo ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M6-D-IVA nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

Eliminacija

Išgėrus D-IVA/TEZ/VNZ, vidutinės (SN) VNZ, TEZ ir D-IVA tariamojo klirenso vertės esant pusiausvyrinei apykaitai buvo atitinkamai 1,18 (0,455) l/val., 0,937 (0,338) l/val. ir 6,52 (2,77) l/val. Išgėrus D-IVA/TEZ/VNZ fiksuotų dozių derinio tabletes, vidutinis (SN) galutinis VNZ, TEZ ir D-IVA pusinės eliminacijos laikas yra atitinkamai maždaug 54,0 (10,1) val., 92,4 (23,1) val. ir 17,3 (2,67) val. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, CF sergantiems pacientams geriant D-IVA/TEZ/VNZ fiksuotų dozių derinio tabletes, vidutinis (SN) VNZ, TEZ ir D-IVA efektyvios pusinės eliminacijos laikas yra atitinkamai maždaug 92,8 (30,2) val., 22,5 (5,85) val. ir 19,2 (8,71) val.

Pašalinimas iš organizmo

Išgėrus vien žymėtojo ^{14}C -VNZ, didžioji dalis radioaktyvumo (91,6 %) pašalinta su išmatomis, daugiausiai metabolitų pavidalu.

Išgėrus vien žymėtojo ^{14}C -TEZ, didžioji dalis dozės (72 %) buvo pašalinta su išmatomis (nepakitusios medžiagos pavidalu arba kaip M2-TEZ) ir maždaug 14 % buvo aptikta šlapime (daugiausia kaip M2-TEZ), todėl vidutinis bendrasis 86 % šalinimas po vaistinio preparato suvartojimo trunka iki 26 parų.

Ikiklinikiniais duomenimis, didžioji dalis žymėtojo ^{14}C -D-IVA iš organizmo pašalinama su išmatomis. Pagrindiniai D-IVA metabolitai buvo M1-D-IVA ir M6-D-IVA. Tikėtina, kad D-IVA iš žmogaus organizmo pašalinamas panašiai kaip ir IVA, remiantis panašia chemine sandara (deuterintas izotopologas) ir ikiklinikiniais duomenimis.

Išgėrus vien žymėtojo ^{14}C -IVA, didžioji dalis IVA (87,8 %) po biotransformacijos buvo pašalinta su išmatomis. Labai maža IVA ir jo metabolitų dalis buvo pašalinta su šlapimu (šlapime aptikta tik 6,6 % IVA).

Sutrikusi kepenų funkcija

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), D-IVA/TEZ/VNZ vartojimas netirtas. Pavartojus vienkartinę D-IVA/TEZ/VNZ dozę, tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, bendra VNZ ekspozicija, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais, buvo maždaug 30 % mažesnė, bendra TEZ ekspozicija buvo panaši, o bendra D-IVA ekspozicija – 20 % mažesnė.

Sutrikusi inkstų funkcija

Su šlapimu iš organizmo pašalinama labai nereikšminga VNZ, TEZ ir D-IVA dalis (žr. „Eliminacija“).

CF sergantiems asmenims, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] mažesnis nei 30 ml/min.), ir CF sergantiems asmenims, kuriems nustatyta galutinės stadijos inkstų liga, VNZ vartojimas skiriant vieną arba derinant su TEZ ir D-IVA netirti. Populiacijos farmakokinetikos (FK) analizės duomenys rodo, kad VNZ ekspozicija tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($N = 126$; aGFG nuo 60 ml/min. iki mažiau nei 90 ml/min./ $1,73\text{ m}^2$) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($N = 2$; aGFR nuo 30 ml/min. iki mažiau nei 60 ml/min./ $1,73\text{ m}^2$), yra panaši į tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali ($N = 580$; aGFG 90 ml/min./ $1,73\text{ m}^2$ arba daugiau).

Populiacijos FK analizės duomenimis, TEZ ekspozicija tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($N = 172$; aGFG nuo 60 ml/min. iki mažiau nei 90 ml/min./ $1,73\text{ m}^2$) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($N = 8$; aGFR nuo 30 ml/min. iki mažiau nei 60 ml/min./ $1,73\text{ m}^2$), buvo panaši, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali ($N = 637$; aGFG 90 ml/min./ $1,73\text{ m}^2$ arba daugiau).

Populiacijos FK analizės duomenimis, D-IVA ekspozicija tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($N = 132$; aGFG nuo 60 ml/min. iki mažiau nei 90 ml/min./ $1,73\text{ m}^2$) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($N = 2$; aGFR nuo 30 ml/min. iki mažiau nei 60 ml/min./ $1,73\text{ m}^2$), buvo panaši, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali ($N = 577$; aGFG 90 ml/min./ $1,73\text{ m}^2$ arba daugiau) (žr. 4.2 skyrių).

Rasė

Rasė neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos VNZ ekspozicijai, remiantis populiacijos FK analize baltaodžiams ($N = 664$) ir ne baltaodžiams ($N = 44$). Ne baltaodžių rasėms priklausė 9 juodaodžiai

arba afroamerikiečiai, 7 azijiečiai, 7 tiriamųjų rasinė kilmė buvo įvairi, 2 tiriamieji buvo Amerikos indėnų ar Aliaskos čiabuvių kilmės, 2 tiriamųjų etninė kilmė buvo kita ir 17 tiriamųjų duomenų nebuvo.

Labai negausūs populiacijos FK duomenys rodo, kad baltaodžiams (N = 652) ir ne baltaodžiams (N = 8) TEZ ekspozicija yra panaši. Ne baltaodžių rasėms priklausė 5 juodaodžiai arba afroamerikiečiai ir 3 Havajų arba kitų Ramiojo vandenyno salų čiabuviai.

Remiantis populiacijos FK analize, rasė D-IVA farmakokinetikai baltaodžiams (N = 670) ir ne baltaodžiams (N = 41) kliniškai reikšmingos įtakos neturėjo. Ne baltaodžių rasėms priklausė 18 juodaodžių arba afroamerikiečių, 2 azijiečiai, 3 tiriamųjų rasinė kilmė buvo įvairi, 1 tiriamojų etninė kilmė buvo kita ir 17 tiriamųjų duomenų nebuvo.

Lytis

Remiantis populiacijos FK analize, kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų tarp vyrų ir moterų, vartojusių VNZ (433 vyrai, palyginti su 275 moterimis), TEZ ir D-IVA, nėra.

Senyviems pacientams

Į klinikinius D-IVA/TEZ/VNZ tyrimus buvo įtraukti 65 metų ir vyresni CF sergantys 2 asmenys. Šis skaičius nepakankamas, kad būtų galima nustatyti, ar jų atsakas į gydymą skiriasi nuo jaunesnių CF sergančių tiriamųjų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

CF sergantys vaikai nuo 6 iki mažiau 18 metų

VNZ, TEZ ir D-IVA ekspozicijos duomenys, nustatyti III fazės klinikiniuose tyrimuose remiantis populiacijos FK analize, pateikiami pagal amžiaus grupes 8 lentelėje. VNZ, TEZ ir D-IVA ekspozicija nuo 6 iki mažiau nei 18 metų vaikams atitinka CF sergantiems suaugusiesiems nustatytas ribas.

8 lentelė. Vidutinė (SN) vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro ekspozicija pagal amžiaus grupes						
Amžiaus grupė	Svoris	Dozė	VNZ AUC_{0-24 val.} (µg val./ml)	TEZ AUC_{0-24 val.} (µg val./ml)	M1-TEZ AUC_{0-24 val., ss} (µg val./l)	D-IVA AUC_{0-24 val.} (µg val./ml)
Nuo 6 iki < 12 metų	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg vieną kartą per parą / TEZ 60 mg vieną kartą per parą / D-IVA 150 mg vieną kartą per parą	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg vieną kartą per parą / TEZ 100 mg vieną kartą per parą / D-IVA 250 mg vieną kartą per parą	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
Nuo 12 iki < 18 metų	- (N = 66)	VNZ 20 mg vieną kartą per parą /	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)

8 lentelė. Vidutinė (SN) vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro ekspozicija pagal amžiaus grupes						
Amžiaus grupė	Svoris	Dozė	VNZ AUC_{0-24 val.} (µg val./ml)	TEZ AUC_{0-24 val.} (µg val./ml)	M1-TEZ AUC_{0-24 val., ss} (µg val./l)	D-IVA AUC_{0-24 val.} (µg val./ml)
≥ 18 metų	- (N = 414)	TEZ 100 mg vieną kartą per parą / D-IVA 250 mg vieną kartą per parą	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SN: standartinis nuokrypis; AUC _{0-24 val.} : plotas po koncentracijos ir laiko kreive esant pusiausvyrinei apykaitai.						

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vanzakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vaisingumas ir nėštumas

VNZ nebuvo teratogeniškas žiurkėms duodant 10 mg/kg per parą ir triušiams duodant 40 mg/kg per parą (atitinkamai maždaug 30 ir 22 kartus viršijant DŽRD, remiantis VNZ AUC reikšmėmis).

Žiurkių patinėliams sugirdant iki 12.5 mg/kg per parą, o patelėms – 10 mg/kg per parą VNZ dozes (maždaug 19 kartų patinėliams ir 30 kartų patelėms viršijant DŽRD, remiantis vanzakaftoro AUC reikšmėmis), poveikio vaisingumui ir ankstyvajam vystymuisi nepasireiškė. Vaikingoms žiurkėms nustatytas VNZ prasiskverbimas per placentą.

Tezakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Vaikingoms žiurkėms nustatytas TEZ prasiskverbimas per placentą.

Toksiškumo jaunikliams tyrimai su žiurkėmis, kurioms buvo duodama vaisto nuo 7 iki 35 dienos po atsivedimo, parodė gaištamumą ir liguistumą, net duodant mažas dozes. Pasekmės buvo susijusios su doze ir paprastai sunkesnės, kai tezakaftoro buvo pradėta duoti anksčiau po atsivedimo. Ekspozicija žiurkėms nuo 21 iki 49 dienos po atsivedimo neparodė toksiškumo duodant didžiausią dozę, kuri buvo maždaug du kartus didesnė už numatytą ekspoziciją žmogui. Tezakaftoras ir jo metabolitas M1-TEZ yra P-glikoproteino substratai. Mažesnio lygio P-glikoproteino aktyvumas smegenyse jaunesnėms žiurkėms sąlygojo didesnę tezakaftoro ir M1-TEZ koncentraciją smegenyse. Nėra tikėtina, kad šie duomenys būtų reikšmingi nurodytai 6 metų ir vyresnių vaikų populiacijai, kuriai P-glikoproteino raiškos laipsnis atitinka nustatytą suaugusiesiems.

Vaisingumas ir nėštumas

Žiurkių patinėliams sugirdant iki 200 mg/kg per parą, o patelėms – 100 mg/kg per parą TEZ dozes (maždaug 3 kartų patinėliams ir 3 kartų patelėms viršijant DŽRD, remiantis tezakaftoro AUC reikšmėmis), poveikio vaisingumui ir ankstyvajam vystymuisi nepasireiškė.

Deutivakaftoras

D-IVA yra deuterintas IVA izotopologas, o jų toksiškumo profiliai buvo nustatyti atlikus 13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimą su žiurkėmis. Papildomi D-IVA toksiškumo tyrimai nebuvo atliekami, nes IVA toksiškumo tyrimų duomenų pakanka D-IVA toksiškumo savybėms įrodyti.

Kaip ir IVA atveju, įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ir kancerogeninio potencialo neklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Vaisingumas ir neštumas (IVA)

Tiriant vaisingumą nepageidaujamo poveikio nesukeliančios dozės (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) žiurkių patinėliams buvo 100 mg/kg per parą (8 kartus viršijant DŽRD, remiantis suminėmis IVA ir jo metabolitų AUC reikšmėmis), o žiurkių patelėms – 100 mg/kg per parą (5 kartus viršijant DŽRD, remiantis suminėmis IVA ir jo metabolitų AUC reikšmėmis).

Atliekant poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimą, IVA sumažino išgyvenamumo ir laktacijos rodiklius bei lėmė sumažėjusį jauniklių kūno svorį. NOAEL jauniklių gyvybingumui ir augimui buvo ekspozicija, maždaug 5 kartus viršijanti sistemine IVA ir jo metabolitų ekspozicija, suaugusiems žmonėms vartojant DŽRD. Vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms nustatytas IVA prisiskverbimas per placentą.

Gyvūnų jauniklių tyrimai

Kataraktos atvejai nustatyti žiurkių jaunikliams, kai nuo 7 iki 35 dienos po atsivedimo jiems buvo duodamos 10 mg/kg per parą ir didesnės IVA dozės (0,3 karto viršijant DŽRD, remiantis sistetine IVA ir jo metabolitų ekspozicija). Tokių atvejų nenustatyta žiurkių patelių, gavusių IVA nuo 7 iki 17 gestacijos laikotarpio paros, vaisiams, žiurkių jaunikliams, į kurių organizmą tam tikras kiekis IVA pateko per patelės pieną iki 20 paros po atsivedimo, 7 savaičių žiurkėms arba 3,5-5 mėnesių šuniukams, gydytiems IVA. Galima šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma (žr. 4.4 skyrių).

Deutivakaftoras / tezakaftoras / vanzakaftoras

Kartotinių dozių toksiškumo žiurkėms tyrimai, kurių metu buvo kartu skiriami VNZ, TEZ ir D-IVA siekiant įvertinti adityvaus ir (arba) sinergistinio toksinio vaistinių preparatų derinių poveikio galimybę, netikėto toksinio poveikio arba sąveikos neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Hipromeliozė (E464)
Hipromeliozės acetato sukcinatas
Magnio stearatas (E470b)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))
Natrio laurilsulfatas (E487)

Tabletės plėvelė

Karminas (E120)
Brilantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Hipromeliozė (E464)

Raudonasis geležies oksidas (E172)
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Termoformos lizdinė plokštelė, kurią sudaro PCTFE (polichlorotrifluoroetileno) plėvelė, laminuota PVC (polivinilchlorido) plėvele, sandariai uždengta lizdinės plokštelės folijos (aliuminio) danga.

Pakuotės dydis

Deutivakaftoro 125 mg/tezakaftoro 50 mg/vanzakaftoro 10 mg plėvele dengtos tabletės

Alyftrek pakuotėje yra 56 tabletės (4 folijos lizdinės plokštelės po 14 tablečių)

Deutivakaftoro 50 mg/tezakaftoro 20 mg/vanzakaftoro 4 mg plėvele dengtos tabletės

Alyftrek pakuotėje yra 84 tabletės (4 folijos lizdinės plokštelės po 21 tabletę)

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/en>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Šiaurės Airija
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT) (VX24-121-107): Siekiant išsamiau apibūdinti deutivakaftoro / tezakaftoro / vanzakaftoro veiksmingumą ir saugumą gydant cistinę fibrozę 6 metų ir vyresniems asmenims, kuriems yra bent viena ne I klasės cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>, CFTR) geno mutacija, įskaitant asmenis, kuriems yra dvi ne F508del mutacijos (pvz., N1303K, nekanoninio splaisingo ir mutacijos, patvirtintos FRT duomenimis), registruotojas turi atlikti neintervencinį tyrimą, pagrįstą pacientų registro duomenimis, ir pateikti jo rezultatus pagal suderintą protokolą.	Galutinė CSR – 2030 m. gruodis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg deutivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir vanzakaftoro kalcio dihidrato, atitinkančio 10 mg vanzakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Nurykite visą tabletę.

Tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Vartokite po dvi tabletes vieną kartą per parą

Atidarykite

Norėdami uždaryti, įkiškite žemiau esančią auselę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1943/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg deutivakaftoro, 20 mg tezakaftoro ir vanzakaftoro kalcio dihidrato, atitinkančio 4 mg vanzakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

84 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Nurykite visą tabletę.

Tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Vartokite po tris tabletes vieną kartą per parą

Atidarykite

Norėdami uždaryti, įkiškite žemiau esančią auselę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1943/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

deutivakaftoras (*deutivacaftorum*), tezakaftoras (*tezacaftorum*), vanzakaftoras (*vanzacaftorum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Alyftrek ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Alyftrek
3. Kaip vartoti Alyftrek
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Alyftrek
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Alyftrek ir kam jis vartojamas

Alyftrek yra tabletė, kurios sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų: deutivakaftoro, tezakaftoro ir vanzakaftoro.

Alyftrek skirtas 6 metų ir vyresniems CF sergantiems žmonėms, kuriems yra bent viena **mutacija** cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo *CFTR* (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) gene, kuri reaguoja į Alyftrek. Cistinė fibrozė (CF) yra paveldima liga, kuria sergant plaučiai ir virškinimo sistemos organai gali užsikimšti tirštomis, lipniomis gleivėmis. Alyftrek skirtas ilgalaikiam gydymui.

Alyftrek veikia baltymą, vadinamą CFTR. Kai kuriems CF sergantiems žmonėms šis baltymas yra pažeistas, jeigu jie turi *CFTR* geno mutaciją. Vanzakaftoras ir tezakaftoras padidina CFTR baltymo kiekį ląstelių paviršiuje, o deutivakaftoras verčia šį baltymą geriau veikti.

Alyftrek padeda kvėpuoti gerindamas plaučių funkciją. Taip pat galite pastebėti, kad nebesergate taip dažnai arba kad lengviau priaugate svorio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Alyftrek

Alyftrek vartoti draudžiama

- **Jeigu yra alergija** deutivakaftorui, tezakaftorui, vanzakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Pasitarkite su gydytoju ir nevartokite tablečių, jei tai tinka Jums.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Kai kuriems **ties kepenų liga sergantiems, tiek nesergantiems pacientams buvo nustatytas kepenų pažeidimas ir kepenų funkcijos pablogėjimas**, vartojant ivakaftorą / tezakaftorą / eleksakftorą derinį – vaistą, kurio medžiagos yra tos pačios ar panašios kaip ir Alyftrek. Kepenų funkcija gali pablogėti taip sunkiai, kad gali tekti jas persodinti.
- **Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų** arba Jums jų buvo anksčiau.

Prieš pradėdant gydymą Alyftrek ir gydymo metu gydytojas atliks tam tikrus **kraujo tyrimus Jūsų kepenų funkcijai patikrinti**, ypač jeigu anksčiau Jūsų kraujo tyrimai rodė didelį kepenų fermentų aktyvumą. CF sergantiems pacientams ir pacientams, vartojantiems Alyftrek, dažnai padidėja kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė kokių nors kepenų funkcijos sutrikimo požymių. Jie išvardyti 4 skyriuje.

- Alyftrek vartojimo laikotarpiu pacientams nustatyta depresija ir nerimas. Kai kuriems pacientams, vartojantiems eleksakaftorą / tezakaftorą / ivakaftorą (vaistą, kurio veikliosios medžiagos yra tokios pat arba panašios kaip Alyftrek), nustatyta elgesio pokyčių ir miego sutrikimų. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums (arba ši vaistą vartojančiam asmeniui) pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, kurie gali būti depresijos arba kitų psichikos sutrikimų požymiai:** prislėgta arba pakitusi nuotaika, nerimas, emocinio diskomforto pojūtis arba mintys apie žalojimąsi arba žudymąsi, miego sutrikimai ir (arba) neįprastas elgesys (žr. 4 skyrių).
- **Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra inkstų funkcijos sutrikimų** arba Jums jų buvo anksčiau.
- **Jeigu turite dvi I klasės mutacijas** (mutacijas, kurios negamina CFTR baltymo), Alyftrek vartoti negalima, nes tikėtina, kad Jūsų organizmas į šį vaistą nereaguos.
- **Pasitarkite su gydytoju**, prieš pradėdami vartoti Alyftrek, jeigu Jums atliktas **organo persodinimas**.
- **Pasitarkite su gydytoju, jeigu anksčiau su tezakaftoru ar ivakaftoru esate vartoję kito vaisto ir dėl šalutinio poveikio laikinai ar visam laikui teko nutraukti gydymą.** Gydytojas gali Jūsų paprašyti apsilankyti dažniau.
- **Pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų** (nėštumo kontrolės priemonę), pvz., esate moteris, vartojanti kontraceptines tabletes. Tai gali reikšti didesnę tikimybę, kad Jums vartojant Alyftrek atsiras bėrimas. Pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojant Alyftrek Jums pasireiškė bėrimas.
- Prieš pradėdant gydymą Alyftrek ir gydymo metu **gydytojas gali atlikti akių tyrimus**. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, kurie vartojo ivakaftorą – panašaus vaisto į vieną iš Alyftrek veikliųjų medžiagų deutivakaftorą, pasireiškė akies lęšiuko drumstumas (katarakta) be poveikio regėjimui.

Jaunesniems kaip 6 metų vaikams

Neduokite šio vaisto jaunesniems kaip 6 metų vaikams, nes nežinoma, ar Alyftrek tabletės yra saugios ir veiksmingos šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Alyftrek

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytoju arba vaistininkui**. Vartojant kai kurių vaistų, Alyftrek gali veikti kitaip arba gali būti labiau tikėtinas

šalutinis poveikis. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų. Gydytojas gali pakeisti vieno iš vaistų dozę, jeigu geriate vieną iš jų.

- **Priešgrybelinių vaistų** (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra flukonazolas, itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas.
- **Antibiotikų** (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra klaritromicinas, eritromicinas, rifampicinas, rifabutinas ir telitromicinas.
- **Vaistų nuo epilepsijos** (vartojamų epilepsijos traukuliams arba priepuoliams gydyti). Tarp jų yra karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- **Vaistažolinių preparatų**. Tarp jų yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai.
- **Imunosupresantų** (vartojamų po organo persodinimo). Tarp jų yra ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas.
- **Širdį veikiančių glikozidų** (vartojamų kai kurioms širdies būklėms gydyti). Tarp jų yra digoksinas.
- **Antikoagulantų** (vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti). Tarp jų yra varfarinas.
- **Vaistų nuo diabeto**. Tarp jų yra glimepiridas ir glipizidas.
- **Vaistų, kurie mažina kraujospūdį**. Tarp jų yra verapamilis.

Alyftrek vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes padidindami Alyftrek kiekį organizme jie gali sustiprinti šalutinį Alyftrek poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą **pasitarkite su gydytoju**.

- **Nėštumas:** gydytojas padės Jums nuspręsti, kas yra geriausia Jums ir Jūsų vaikui.
- **Žindymas:** tezakaftoras buvo aptiktas žindomiems kūdikiams. Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar vanzakaftoro ar deutivakaftoro išsiskiria į gydomų moterų pieną, tačiau ivakaftoras buvo aptiktas žindomiems kūdikiams. Gydytojas apsvarstys žindymo naudą Jūsų kūdikiui ir gydymo naudą Jums, kad padėtų Jums nuspręsti, ar reikia nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Alyftrek gali Jums sukelti svaigulį. Jeigu Jums svaigsta galva, vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti mechanizmų negalima, kol šis vaisto poveikis nepraeis.

Alyftrek sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Alyftrek

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Alyftrek tabletės gali būti dviejų stiprumų. Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę.

Rekomenduojama dozė 6 metų ir vyresniems žmonėms:

Svoris	Paros dozė	Tabletės stiprumas
Mažiau nei 40 kg	Trys apvalios formos tabletės, vieną kartą per parą	deutivakaftoro 50 mg / tezakaftoro 20 mg / vanzakaftoro 4 mg
40 kg ar daugiau	Dvi kapsulės formos tabletės, vieną kartą per parą	deutivakaftoro 125 mg / tezakaftoro 50 mg / vanzakaftoro 10 mg

Alyftrek tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų. Riebalų yra valgiuose ar užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat valgiuose, kuriuose yra kiaušinių. Kitas riebalų turintis maistas yra:

- Sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai, jogurtas, šokoladas
- Mėsa, riebi žuvis
- Avokadai, humusas, sojų produktai (tofu)
- Riešutai, riebalų turintys maistiniai batonėliai ar gėrimai

Gydymo Alyftrek metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų. Daugiau informacijos žr. 2 skyriaus poskyryje „Alyftrek vartojimas su maistu ir gėrimais“.

Nurykite visą tabletę. Prieš ryjant tablečių negalima kramtyti, smulkinti ar perlaužti.

Vaistą vartokite kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku. Tabletės yra skirtos vartoti per burną.

Turite toliau vartoti visų kitų savo vaistų, nebent gydytojas nurodė nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimų, šio vaisto vartoti nerekomenduojama, bet gydytojas nuspręs, ar šis vaistas Jums tinka.

Jeigu Jums yra sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, Jums šio vaisto vartoti draudžiama. Taip pat žr. *Ispėjimai ir atsargumo priemonės* 2 skyriuje.

Ką daryti pavartojus per didelę Alyftrek dozę?

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį. Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant nurodytą toliau 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti Alyftrek

Jeigu pamiršote pavartoti dozę, paskaičiuokite, prieš kiek laiko turėjote vartoti praleistą dozę.

- **Jeigu praėjo mažiau nei 6 valandos** nuo to laiko, kada praleidote dozę, praleistas tabletes vartokite kiek galima greičiau. Tada grįžkite prie įprasto vartojimo režimo.
- **Jeigu praėjo daugiau nei 6 valandos** nuo to laiko, kada praleidote dozę, praleistos dozės nebevartokite, o kitą dieną toliau vaistą vartokite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes.

Nustojus vartoti Alyftrek

Gydytojas nurodys, kiek laiko Jums reikės vartoti Alyftrek. Svarbu reguliariai gerti šį vaistą. Nieko nekeiskite, nebent taip nurodė gydytoja.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai

CF sergantiems žmonėms ir žmonėms, vartojantiems Alyftrek, dažnai padidėja kepenų fermentų aktyvumas kraujyje. Toliau išvardyti galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai:

- Skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje
- Pageltusi oda arba akių baltymai
- Apetito sumažėjimas
- Pykinimas arba vėmimas

- Tamsus šlapimas

Depresija. Tarp jos požymių gali būti prislėgta arba pakitusi nuotaika, nerimas, emocinio diskomforto pojūtis.

Jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš šių simptomų, apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (kepenų funkcijos sutrikimo požymiai)
- Galvos skausmas
- Viduriavimas
- Pilvo skausmas
- Nosies užburkimas
- Viršutinių kvėpavimo takų (nosies ir gerklės) infekcija
- Gripas
- Paraudimas arba perštėjimas gerklėje (burnos ir ryklės skausmas)
- Svaigulys
- Bakterijos gleivėse

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Depresija
- Bėrimas
- Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas (raumenų irimo požymis), kurį rodo kraujo tyrimų rezultatai
- Nerimas
- Sloga (rinitas)
- Ausų skausmas
- Ausų diskomfortas
- Gerklės paraudimas (ryklės eritema)
- Skambėjimas ar ūžimas ausyse (tinitas)
- Padidėjusi ausies būgnelio kraujotaka, kuri gali sukelti paraudimą ir uždegimą (ausies būgnelio hiperemija)
- Vidinės ausies nervų sutrikimai, galintys turėti įtakos klausai ir pusiausvyrai (vestibulinis sutrikimas)
- Sinusų (ančių) sutrikimai (sinusų užburkimas)
- Pykinimas (šleikštulys)
- Krūties gumbeliai (krūties darinys)

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Krūties uždegimas
- Ausų užsikimšimas (ausų užgulimas)
- Krūties padidėjimas vyrams (ginekomastija)
- Spenelio sutrikimai
- Spenelio skausmas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Alyftrek

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Alyftrek sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra deutivakaftoras, tezakaftoras ir vanzakaftoras.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg deutivakaftoro, 20 mg tezakaftoro ir vanzakaftoro kalcio dihidrato, atitinkančio 4 mg vanzakaftoro.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg deutivakaftoro, 50 mg tezakaftoro ir vanzakaftoro kalcio dihidrato, atitinkančio 10 mg vanzakaftoro.

Pagalbinės medžiagos yra

- Tabletės branduolys: kroskarmeliozės natrio druska (E468), hipromeliozė (E464), hipromeliozės acetato sukcinatas, magnio stearatas (E470b), mikrokristalinė celiuliozė (E460(i)) ir natrio laurilsulfatas (E487).
- Tabletę dengianti plėvelė: karminas (E120), briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133), hidroksipropilceliuliozė (E463), hipromeliozė (E464), raudonasis geležies oksidas (E172), talkas (E553b) ir titano dioksidas (E171).

Svarbi informacija apie Alyftrek sudėtį pateikiama 2 skyriaus pabaigoje.

Alyftrek išvaizda ir kiekis pakuotėje

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg plėvele dengtos tabletės yra violetinės spalvos, apvalios formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „V4“, o kita pusė yra lygi.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg plėvele dengtos tabletės yra violetinės spalvos, kapsulės formos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „V10“, o kita pusė yra lygi.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Šiaurės Airija
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/en>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.