

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg apvalkotās tabletes
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg deitivakaftora (*deutivacaftorum*), 20 mg tezakaftora (*tezacaftorum*) un vanzakaftora kalcija dihidrātu, kas līdzvērtīgs 4 mg vanzakaftora (*vanzacaftorum*).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg deitivakaftora (*deutivacaftorum*), 50 mg tezakaftora (*tezacaftorum*) un vanzakaftora kalcija dihidrātu, kas līdzvērtīgs 10 mg vanzakaftora (*vanzacaftorum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg apvalkotās tabletes

Violetas krāsas, apaļa tablete ar iespiestu uzrakstu “V4” vienā pusē un gluda otrā pusē (diametrs 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg apvalkotās tabletes

Violetas krāsas, kapsulas formas tablete ar iespiestu uzrakstu “V10” vienā pusē un gluda otrā pusē (15 mm × 7 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Alyftrek tabletes ir paredzētas cistiskās fibrozes (CF) ārstēšanai cilvēkiem vecumā no 6 gadiem, kuriem ir vismaz viena mutācija cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) gēnā, kas nav I klases mutācija (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Alyftrek drīkst parakstīt tikai veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi CF ārstēšanā. Ja personai ar CF ir nezināms genotips, ir jāveic precīza un validēta genotipēšanas metode, lai apstiprinātu vismaz vienu *CFTR* mutācijas esamību, kas ir reaģējoša, pamatojoties uz klīniskajiem un/vai *in vitro* datiem (izmantojot genotipa noteikšanas testu) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Alyftrek drīkst lietot tikai cilvēkiem,

kuriem ir diagnosticēta CF. CF diagnoze jāveic, pamatojoties uz diagnostikas vadlīnijām un klīnisko vērtējumu.

Pastāv ierobežots skaits cilvēku ar CF, kuriem ir mutācijas, kas nav minētas 4. tabulā un kas var reaģēt uz ārstēšanu. Šādos gadījumos lietošanu var apsvērt gadījumos, kuros ārsts uzskata, ka potenciālais ieguvums atsver iespējamās riskus, un tā lietošana jāveic stingrā medicīniskā uzraudzībā. Tas izslēdz cilvēkus ar CF ar divām I klases (nulles) mutācijām (mutācijām, kas neražo CFTR proteīnu), jo nav sagaidāms, ka viņi reaģēs uz modulatoru terapiju (skatīt 4.1., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas, reizi 3 mēnešos pirmajā ārstēšanas gadā un katru gadu pēc tam ir ieteicama transamināžu (ALAT un ASAT) un kopējā bilirubīna līmeņa uzraudzība. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir aknu slimība vai paaugstināts transamināžu līmenis, jāapsver biežāka uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušajiem un vismaz 6 gadus veciem bērniem devas jāpiemēro atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

1. tabula. Devu ieteikumi cilvēkiem ar CF no 6 gadu vecuma		
Vecums	Ķermeņa masa	Dienas deva (reizi dienā)
≥ 6 gadi	< 40 kg	Trīs deitivakaftora 50 mg/tezakaftora 20 mg/vanzakaftora 4 mg tabletes
	≥ 40 kg	Divas deitivakaftora 125 mg/tezakaftora 50 mg/vanzakaftora 10 mg tabletes.

Katra deva ir jālieto pilnībā kopā ar uzturu, kas satur taukus, reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā (skatīt sadaļu "Lietošanas veids").

Izlaista deva

Ja kopš izlaistās devas ir pagājis līdz 6 stundām, izlaistā deva ir jālieto, cik vien drīz iespējams, un nākamajā dienā ir jāturpina lietot zāles atbilstoši sākotnējam grafikam.

Ja kopš izlaistās devas ir pagājis vairāk par 6 stundām, izlaistā deva nav jālieto, un nākamajā dienā ir jāturpina lietot zāles atbilstoši sākotnējam grafikam.

Vienlaicīga CYP3A inhibitoru lietošana

Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, flukonazolu, eritromicīnu, verapamilu) vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, telitromicīnu vai klaritromicīnu), deva jāsamazina, kā norādīts 2. tabulā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

2. tabula. Devu grafiks, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem			
Vecums	Ķermeņa masa	Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori	Spēcīgi CYP3A inhibitori
≥ 6 gadi	< 40 kg	Divas deitivakaftora 50 mg/tezakaftora 20 mg/vanzakaftora 4 mg tabletes katru otro dienu.	Divas deitivakaftora 50 mg/tezakaftora 20 mg/vanzakaftora 4 mg tabletes reizi nedēļā.
	≥ 40 kg	Divas deitivakaftora 125 mg/tezakaftora 50 mg/vanzakaftora 10 mg tabletes katru otro dienu.	Viena deitivakaftora 125 mg/tezakaftora 50 mg/vanzakaftora 10 mg tablete reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav ieteikumu par devas pielāgošanu gados vecāku pacientu grupai (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Viegli aknu darbības traucējumi (A klase pēc Čailda-Pju (Child-Pugh) skalas)

Devas pielāgošana nav ieteicama. Ir rūpīgi jāuzrauga aknu darbības izmeklējumi (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B klase pēc Čailda-Pju skalas)

Lietošana nav ieteicama. D-IVA/TEZ/VNZ lietošanu var apsvērt tikai tad, ja ir skaidra medicīniska vajadzība un ieguvums pārsniedz risku. Ja zāles lieto, ir ieteicama devas pielāgošana. Ir rūpīgi jāuzrauga aknu darbības izmeklējumi (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc Čailda-Pju skalas)

Zāles nedrīkst lietot (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav ieteicama cilvēkiem ar CF, kuriem ir viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi. Nav ārstēšanas pieredzes pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru slimību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

D-IVA/TEZ/VNZ drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Klīnisko pētījumu dati nav pieejami. D-IVA/TEZ/VNZ nedrīkst lietot bērniem, kuri ir jaunāki par 1 gadu, jo pētījumos ar tezaftoru žurku mazuļiem ir konstatētas ar drošumu saistītas atrades (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Cilvēkiem ar CF jānorāda, ka tabletes jānorij veselas. Pirms norīšanas tabletes nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai salauzt, jo pašlaik nav pieejami klīniskie dati, kas atbalstītu citus lietošanas veidus.

Tabletes jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Piemēri maltītēm vai uzkodām, kuru sastāvā ir tauki: ar sviestu vai eļļu pagatavotās vai tādas, kuru sastāvā ir olas, siers, rieksti, pilnpiens vai gaļa (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Terapijas laikā jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ājām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās un aknu bojājumi

Pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos pacientiem ar iepriekš esošu progresējušu aknu slimību un bez tās, kuri lietoja eleksakaftoru, tezakaftoru un ivakaftoru saturošas zāles (kuras satur vienu to pašu (tezakaftoru) un vienu līdzīgu (ivakaftoru) aktīvo vielu kā Alyftrek), ir ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kuros bija nepieciešama transplantācija. Cilvēkiem ar CF ir bieži sastopams paaugstināts transamināžu līmenis, un tas ir novērots dažiem cilvēkiem ar CF, kuri saņēma ārstēšanu ar D-IVA/TEZ/VNZ (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto IVA/TEZ/ELX kombinācijā ar IVA, transamināžu līmeņa paaugstināšanās dažkārt ir saistīta ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Visiem cilvēkiem ar CF pirms ārstēšanas uzsākšanas, reizi 3 mēnešos pirmajā ārstēšanas gadā un katru gadu pēc tam ir ieteicama transamināžu (ALAT un ASAT) un kopējā bilirubīna līmeņa novērtēšana. Cilvēkiem ar CF, kuriem anamnēzē ir aknu slimība vai paaugstināts transamināžu līmenis, jāapsver biežāka uzraudzība.

Ja pacientam parādās klīniskas pazīmes vai simptomi, kas liecina par aknu bojājumu (piemēram, dzelte un/vai tumšs urīns, neizskaidrota slikta dūša vai vemšana, sāpes labajā augšējā kvadrantā vai anoreksija), ārstēšana ir nekavējoties jāaptur un jānosaka transamināžu un kopējā bilirubīna līmenis serumā. Ja ALAT vai AST $> 5 \times$ normas augšējā robeža (NAR) vai ALAT vai ASAT $> 3 \times$ NAR un bilirubīns $> 2 \times$ NAT, zāļu lietošana ir jāaptur. Rūpīgi jānovēro laboratorijas analīzes, līdz novirzes ir novērstas. Pēc analīžu normalizēšanās jāizvērtē ieguvumi un riski zāļu lietošanas atsākšanai (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Pacienti, kuri pēc zāļu lietošanas apturēšanas atsāk lietošanu, ir rūpīgi jāuzrauga.

Pacientiem ar CF ar jau esošu progresējušu aknu slimību (piemēram, cirozi, portālo hipertensiju) D-IVA/TEZ/VNZ ir jālieto ar piesardzību un tikai tad, ja paredzams, ka ieguvumi atsvērs riskus. Lietojot zāles šādiem pacientiem, tie pēc ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuri pārtrauca vai uz laiku apturēja tezakaftoru vai ivakaftoru saturošu zāļu lietošanu nevēlamo blakusparādību dēļ

Saistībā ar D-IVA/TEZ/VNZ nav pieejami drošuma dati pacientiem, kuri pārtrauca vai uz laiku apturēja tezakaftoru vai ivakaftoru saturošu zāļu lietošanu nevēlamo blakusparādību dēļ. Pirms D-IVA/TEZ/VNZ lietošanas šiem pacientiem jāizvērtē ieguvumi un riski. Ja šiem pacientiem lieto D-IVA/TEZ/VNZ, tie ir rūpīgi jāuzrauga, kā tas ir klīniski piemēroti.

Aknu darbības traucējumi

Ārstēšana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Cilvēkiem ar CF ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem D-IVA/TEZ/VNZ lietošanu var apsvērt tikai tad, ja ir skaidra medicīniska vajadzība un ir sagaidāms, ka ieguvums pārsniegs risku. Ja zāles lieto, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar D-IVA/TEZ/VNZ (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Depresija un citi psihiski traucējumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar D-IVA/TEZ/VNZ, ir ziņots par depresiju un trauksmi. Pacientiem, kuri lieto eleksakaftoru, tezakaftoru un ivakaftoru saturošas zāles, kuru sastāvā ir viena identiska aktīvā viela (tezakaftors) un viena līdzīga aktīvā viela (ivakaftors), kāda ir zālēs Alyftrek, ziņots par izmaiņām uzvedībā un bezmiegu.

Dažos gadījumos tika ziņots par simptomu uzlabošanos pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Pacienti (un aprūpētāji) ir jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt nomākta garastāvokļa rašanos, domas par

pašnāvību, miega traucējumus un neparastas izmaiņas uzvedībā, un jānorāda informēt ārstu, ja parādās šie simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nav ārstēšanas pieredzes cilvēkiem ar CF ar smagiem nieru darbības traucējumiem/terminālu nieru slimību, tāpēc šai pacientu grupai ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mutācijas, kuras visticamāk nereaģēs uz modulatora terapiju

Pacienti ar genotipu, kas sastāv no divām *CFTR* mutācijām, kuras neražo CFTR proteīnu (t.i., divas I klases mutācijas), nav sagaidāma atbildes reakcija uz ārstēšanu.

Klīniskie pētījumi, kas salīdzina D-IVA/TEZ/VNZ ar TEZ/IVA vai IVA

Nav veikts klīniskais pētījums, lai tieši salīdzinātu D-IVA/TEZ/VNZ ar TEZ/IVA vai IVA pacientiem, kuriem nav *F508del* variantu.

Pacienti pēc orgānu transplantācijas

D-IVA/TEZ/VNZ nav pētīts cilvēkiem ar CF, kuriem ir veikta orgānu transplantācija. Tāpēc lietošana pacientiem, kuriem veikta transplantācija, nav ieteicama. Ja zāles lieto, skatīt 4.5 apakšpunktā informāciju par mijiedarbību ar parasti lietotiem imūnsupresantiem.

Izsitumu notikumi

Izsitumu notikumi biežāk bija sievietēm nekā vīriešiem, it īpaši sievietēm, kuras lietoja hormonālās kontracepcijas līdzekļus. Nevar izslēgt hormonālās kontracepcijas līdzekļu nozīmi izsitumu sastopamībā. Sievietēm ar CF, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus un kurām rodas izsitumi, ir jāapsver D-IVA/TEZ/VNZ terapijas un hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas apturēšana. Pēc izsitumu novēršanas ir jāapsver, vai ir piemērota D-IVA/TEZ/VNZ lietošanas atsākšana bez hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas, ja piemēroti. Ja izsitumi nerodas atkārtoti, var apsvērt hormonālās kontracepcijas līdzekļu lietošanas atsākšanu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

D-IVA/TEZ/VNZ klīniskajos pētījumos nepiedalījās pietiekami daudz cilvēku ar CF vecumā no 65 gadiem, lai varētu noteikt, vai atbildes reakcija šiem pacientiem atšķiras no atbildes reakcijas jaunākiem pieaugušajiem. Ieteikumi par devām pamatojas farmakokinētiskajā profilā un zināšanās, kas iegūtas pētījumos ar tezakaftoru/ivakaftoru (TEZ/IVA) kombinācijā ar ivakaftoru (IVA) un ivakaftoru (IVA) monoterapijā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar zālēm

CYP3A induktori

Ir sagaidāms, ka, vienlaicīgi lietojot vidēji spēcīgus vai spēcīgus CYP3A induktorus, vanzakaftora (VNZ), tezakaftora (TEZ) un deitivakaftora (D-IVA) iedarbība samazināsies, potenciāli samazinot D-IVA/TEZ/VNZ iedarbību, tādējādi vienlaicīga ievadīšana ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A induktoriem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A inhibitori

VNZ, TEZ un D-IVA iedarbība pieaug, lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem. Tāpēc, lietojot kopā vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Katarakta

Cilvēkiem ar CF, kuri ir jaunāki par 18 gadiem un kuri saņēma ivakaftoru (IVA) saturošas zāles, ir ziņots par neiedzimtiem lēcas apduļķojumiem. Lai gan dažos gadījumos bija citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana, radiācijas iedarbība), nevar izslēgt iespējamo risku, ko rada ārstēšana ar IVA. Tā kā D-IVA ir deiterizēts IVA izotopologs, uzsākot ārstēšanu ar D-IVA/TEZ/VNZ, ir ieteikti sākumstāvokļa un novērošanas oftalmoloģiskie izmeklējumi cilvēkiem ar CF, kuri ir jaunāki par 18 gadiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas ietekmē D-IVA/TEZ/VNZ farmakokinētiku

CYP3A induktori

VNZ, TEZ un D-IVA ir CYP3A substrāti. VNZ un D-IVA ir jutīgi CYP3A substrāti. Lietojot vienlaicīgi ar CYP3A induktoriem, var pavājināties iedarbība un tādējādi samazināties D-IVA/TEZ/VNZ efektivitāte. Vienlaicīga ievadīšana ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A induktoriem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidēji spēcīgi un spēcīgi CYP3A induktori ir, piemēram:

- rifampicīns, rifabutīns, fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns, divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) un efavirens.

CYP3A inhibitori

Vienlaicīga ievadīšana ar spēcīgu CYP3A inhibitoru itrakonazolu palielināja VNZ AUC 10,5 reizes, TEZ AUC no 4,0 līdz 4,5 reizēm un D-IVA AUC 11,1 reizi. Lietojot kopā ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, D-IVA/TEZ/VNZ deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram:

- ketokonazols, itrakonazols, posakonazols un vorikonazols;
- telitromicīns un klaritromicīns.

Simulācijas liecināja, ka vienlaicīga ievadīšana ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem var palielināt VNZ, TEZ un D-IVA AUC aptuveni attiecīgi no 2,4 līdz 3,9 reizēm, 2,1 reizi un no 2,9 līdz 4,8 reizēm. Lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, D-IVA/TEZ/VNZ deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram:

- flukonazols;
- eritromicīns;
- verapamils.

D-IVA/TEZ/VNZ lietošana vienlaicīgi ar greipfrūtu sulu, kas satur vienu vai vairākas sastāvdaļas, kuras vidēji spēcīgi inhibē CYP3A, var pastiprināt VNZ, TEZ un D-IVA iedarbību. Ārstēšanas laikā jāizvairās no pārtikas un dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ciprofloksacīns

D-IVA/TEZ/VNZ nav izvērtēts vienlaicīgai lietošanai ar ciprofloksacīnu. Tomēr ciprofloksacīnam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz TEZ vai IVA iedarbību, un nav sagaidāma klīniski nozīmīga ietekme uz VNZ vai D-IVA iedarbību. Tāpēc vienlaicīgas lietošanas laikā ar ciprofloksacīnu nav nepieciešama D-IVA/TEZ/VNZ devas pielāgošana.

Zāles, kuras ietekmē VNZ, TEZ un D-IVA

CYP2C9 substrāti

D-IVA var inhibēt CYP2C9, tāpēc lietojot D-IVA/TEZ/VNZ vienlaicīgi ar varfarīnu ir ieteicams uzraudzīt starptautisko normalizēto attiecību (*international normalized ratio*, INR). Citas zāles, kuru iedarbība var pastiprināties ar D-IVA/TEZ/VNZ, ir glimepirīds un glipizīds; šīs zāles jālieto piesardzīgi.

Potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

D-IVA/TEZ/VNZ nav izvērtēts vienlaicīgai lietošanai ar P-glikoproteīna (P-gp) substrātiem. Tomēr vienlaicīga tezakaftora/ivakaftora (TEZ/IVA) ievadīšana ar jutīgu P-gp substrātu digoksīnu palielināja digoksīna AUC par 1,3 reizēm. D-IVA/TEZ/VNZ lietošana var pastiprināt tādu zāļu sistēmisko iedarbību, kas ir jutīgi P-gp substrāti, papildzinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Lietojot vienlaikus ar digoksīnu vai citiem P-gp substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklosporīnu, everolimu, sirolimu un takrolimu, jāievēro piesardzība un jāveic atbilstoša uzraudzība.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, VNZ, TEZ un D-IVA ir zems potenciāls inhibēt OATP1B1 klīniski nozīmīgā koncentrācijā. D-IVA ir līdzīgs OATP1B1 inhibīcijas potenciāls attiecībā uz IVA *in vitro*. Vienlaicīgai TEZ/IVA ievadīšanai ar OATP1B1 substrātu pītavastatīnu nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz pītavastatīna iedarbību.

Krūts vēža rezistences proteīna (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) substrāti

VNZ un D-IVA ir BCRP inhibitori *in vitro*. Vienlaicīga D-IVA/TEZ/VNZ lietošana ar BCRP substrātiem var palielināt šo substrātu iedarbību; tomēr tas nav klīniski pētīts. Ievadot vienlaicīgi ar BCRP substrātiem, ir jāievēro piesardzība un jāveic piemērota uzraudzība.

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

D-IVA/TEZ/VNZ nav izvērtēts vienlaicīgai lietošanai ar hormonālās kontracepcijas līdzekļiem. TEZ kopā ar IVA un IVA monoterapijā ir pētīts, lietojot ar etinilestradiolu/noretindronu, un tika konstatēts, ka tam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz perorālās kontracepcijas līdzekļiem. *In vitro* VNA, TEZ un D-IVA ir zems potenciāls inducēt vai inhibēt CYP3A. Nav sagaidāms, ka D-IVA/TEZ/VNZ būs ietekme uz perorālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par D-IVA/TEZ/VNZ lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Alyftrek lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka TEZ izdalās cilvēka pienā, un tas ir kvantitatīvi noteikts ārstēto sieviešu jaundzimušo/zīdaiņu plazmā. VNZ izdalās laktējošu žurku mātišu pienā. D-IVA iedarbība nav izvērtēta, tomēr ierobežoti dati liecina, ka IVA izdalās cilvēka pienā, un tas ir kvantitatīvi noteikts ārstēto sieviešu jaundzimušo/zīdaiņu plazmā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no Alyftrek terapijas, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par VNZ, TEZ un D-IVA ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. D-IVA ietekme uz fertilitāti žurkām nav izvērtēta, tomēr IVA ir bijusi ietekme uz žurku tēviņu un mātišu fertilitāti. VNZ un TEZ neietekmēja žurku tēviņu un mātišu fertilitātes un reproduktīvās funkcijas rādītājus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

D-IVA/TEZ/VNZ maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Cilvēkiem ar CF, lietojot TEZ/IVA kombinācijā ar IVA un IVA monoterapijā, ir ziņots par reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kam rodas reibonis, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot mehānismus, līdz simptomi ir mazinājušies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības cilvēkiem ar CF vecumā no 12 gadiem, kuri saņēma ārstēšanu ar Alyftrek, bija galvassāpes (15,8%) un caureja (12,1%). Ārstēšanas pārtraukšanas biežums klīniskajos pētījumos nevēlamo blakusparādību dēļ ir 3,8%. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pārtraukta, bija paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (1,5%) un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (1,3%).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās, lietojot Alyftrek, bija paaugstināts ALAT līmenis (0,4%) un paaugstināts ASAT līmenis (0,4%).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

3. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA kombinācijā ar IVA un IVA monoterapijā. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc MedDRA biežuma klasifikācijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības pēc vēlamā termina, notikuma un biežuma		
Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	ļoti bieži
	Nazofaringīts	ļoti bieži
	Gripa*	ļoti bieži
	Rinīts	bieži
Psihiskie traucējumi	Depresija*	bieži
	Trauksme*	bieži

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības pēc vēlamā termina, notikuma un biežuma		
Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes*	ļoti bieži
	Reibonis	ļoti bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Ausu sāpes	bieži
	Diskomforts ausī	bieži
	Tinīts	bieži
	Bungplēvītes hiperēmija	bieži
	Vestibulārie traucējumi	bieži
	Auss aizlikums	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes	ļoti bieži
	Deguna aizlikums	ļoti bieži
	Deguna blakusdobumu sastrēgums	bieži
	Rīkles eritēma	bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vēdera sāpes	ļoti bieži
	Caureja*	ļoti bieži
	Slikta dūša	bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	ļoti bieži
	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis*	bieži
	Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis*	bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi*	bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Veidojums krūtī	bieži
	Krūts iekaisums	retāk
	Ginekomastija	retāk
	Krūtsgala patoloģija	retāk
	Krūtsgala sāpes	retāk
Izmeklējumi	Baktērijas krēpu uzsējumā	ļoti bieži
	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs*	bieži

* Nevēlamās blakusparādības, kuras novērotas klīniskajos pētījumos ar deitivakaftoru/tezakaftoru/vanzakaftoru.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Pētījumos 121-102 un 121-103, lietojot D-IVA/TEZ/VNZ, maksimālais transamināžu (ALAT vai ASAT) līmenis $> 8 \times$, $> 5 \times$, vai $> 3 \times$ NAR bija attiecīgi 1,3%, 2,5% un 6,0% dalībnieku. Lietojot D-IVA/TEZ/VNZ, nevēlamā blakusparādība transamināžu līmeņa paaugstināšanās radās 9,0% dalībnieku. No dalībniekiem, kas lietoja D-IVA/TEZ/VNZ, 1,5% pārtrauca ārstēšanu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ.

Pētījumā 121-105, B1 kohortā, cilvēki ar CF vecumā no 6 līdz mazāk par 12 gadiem, maksimālais transamināžu (ALAT vai ASAT) līmenis $> 8 \times$, $> 5 \times$ un $> 3 \times$ NAR bija attiecīgi 0%, 1,3% un 3,8% dalībnieku.

Izsitumu notikumi

Pētījumos 121-102 un 121-103, lietojot D-IVA/TEZ/VNZ, izsitumu notikumi (piemēram, izsitumi, niezoši izsitumi) bija 11,0% dalībnieku. Izsitumu notikumi parasti bija viegli vai vidēji smagi. Izsitumu notikumi radās 9,4% vīriešu un 13,0% sieviešu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

Pētījumos 121-102 un 121-103, lietojot D-IVA/TEZ/VNZ, maksimālais kreatīnfosfokināzes līmenis $> 5 \times \text{NAR}$ bija 7,9% dalībnieku. No dalībniekiem, kas lietoja D-IVA/TEZ/VNZ, 0,2% pārtrauca ārstēšanu kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās dēļ.

Pediatriskā populācija

D-IVA/TEZ/VNZ drošuma datus pētījumā 121-105, B1 kohortā izvērtēja 78 cilvēkiem ar CF vecumā no 6 līdz mazāk par 12 gadiem. D-IVA/TEZ/VNZ drošuma datus pētījumā 121-102 un pētījumā 121-103 izvērtēja 67 cilvēkiem ar CF vecumā no 12 līdz mazāk par 18 gadiem. Drošuma profils vispārīgi bija līdzīgs pediatrikajiem pacientiem un pieaugušajiem.

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Pētījumā 121-105, B1 kohortā, cilvēkiem ar CF vecumā no 6 līdz mazāk par 12 gadiem maksimālais transamināžu (ALAT vai ASAT) līmenis $> 8 \times$, $> 5 \times$ un $> 3 \times \text{NAR}$ radās attiecīgi 0,0%, 1,3% un 3,8% dalībnieku. Nevienam ar Alyftrek ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās $> 3 \times \text{NAR}$ saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu $> 2 \times \text{NAR}$, un neviens nepārtrauca ārstēšanu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumi

Pētījumā 121-105 ar pacientiem vecumā no 6 līdz mazāk par 12 gadiem 4 (5,1%) pacientiem bija vismaz 1 izsitumu notikums. Izsitumu notikumi bija viegli. Šo izsitumu dēļ netika pārtraukta vai apturēta ārstēšana.

Lēcas apduļķojums

Pētījumā 121-105 ar pacientiem vecumā no 6 līdz mazāk par 12 gadiem 1 (1,3%) pacientam ar CF bija lēcas apduļķošanās notikums.

Citas īpašas pacientu grupas

D-IVA/TEZ/VNZ drošuma profils vispārīgi bija līdzīgs visās pacientu apakšgrupās, ieskaitot analīzi pēc vecuma, dzimuma, sākumstāvokļa paredzamā forsētas izelpas tilpuma vienā sekundē procentos (ppFEV₁) un ģeogrāfiskajiem reģioniem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifisks antidots pret Alyftrek pārdozēšanu nav pieejams. Pārdozēšanas ārstēšanā ietilpst vispārēji balstterapijas pasākumi, ieskaitot dzīvībai svarīgo rādītāju kontroli un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai; ATĶ kods: R07AX33

Darbības mehānisms

VNZ un TEZ ir CFTR labotāji, kas saistās ar CFTR proteīnu dažādās vietās, un tiem ir papildinoša iedarbība veicināt atsevišķu mutanto CFTR formu (tostarp *F508del*-CFTR) celulāro apstrādi un transportu, palielinot šūnu virsmai piegādātā CFTR proteīna daudzumu, salīdzinot ar jebkuru molekulu atsevišķi. D-IVA pastiprina CFTR proteīna atvērta kanāla varbūtību (jeb vārtošana) šūnu virsmā.

VNZ, TEZ un D-IVA kombinētā iedarbība palielina CFTR daudzumu un pastiprina iedarbību, kas rada palielinātu CFTR aktivitāti, mērot kā CFTR mediētu hlorīdu transportu *in vitro* un hlorīdu līmeni sviedros (*sweat chloride*, SwCl) cilvēkiem ar CF.

CFTR hlorīdu transportēšanas analīze Fišera žurku vairogdziedzera (*Fischer Rat Thyroid*, FRT) šūnās, kas ekspresē mutantu CFTR

Mutanta CFTR proteīna hlorīda transporta atbildes reakcija uz D-IVA/TEZ/VNZ tika noteikta, izmantojot kameras elektrofizioloģijas pētījumus, izmantojot ar individuālām CFTR mutācijām transfektētu FRT šūnu līniju paneli. D-IVA/TEZ/VNZ palielināja hlorīda transportu FRT šūnās, kas ekspresē noteiktas CFTR mutācijas.

Tika noteikts *in vitro* CFTR hlorīda transporta atbildes reakcijas sliekšnis vismaz 10% kopējais pieaugums virs normālā sākumstāvokļa rādītāja, jo tas ļauj prognozēt vai pamatoti paredzēt klīnisko atbildes reakciju. Individuālām mutācijām kopējo izmaiņu lielumam virs sākumstāvokļa rādītāja attiecībā uz CFTR mediēto hlorīdu transportu *in vitro* nav korelācijas ar klīniskās atbildes reakcijas lielumu.

CF gadījumā vienas CFTR mutācijas klātbūtne, kas reaģē uz D-IVA/TEZ/VNZ, pamatojoties uz *in vitro* datiem FRT šūnās, visticamāk radīs klīnisko atbildes reakciju.

4. tabulā ir uzskaitītas Alyftrek terapijas indikācijas CFTR mutācijas. Šajā tabulā norādītās CFTR mutācijas nedrīkst izmantot cistiskās fibrozes diagnozes vietā vai kā vienīgo noteicošo faktoru zāļu parakstīšanas nolūkos.

4. tabula. Konstatētās CFTR mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz D-IVA/TEZ/VNZ (pamatojoties uz klīniskajiem un/vai <i>in vitro</i> datiem)				
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;H949	P1013L	S18I
3141del9	E403D [#]	L [‡]	P1021L	S18N
3143del9	E474K	H954P	P1021T	S308P
314del9	E527G	I1023R	P111L	S341P
3195del6	E56K [#]	I105N	P1372T	S364P

4. tabula. Konstatētās CFTR mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz D-IVA/TEZ/VNZ (pamatojoties uz klīniskajiem un/vai *in vitro* datiem)

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	†	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del [#]	I175V [#]	Q1209P	S737F [#]
711+3A→G [†]	F311L [#]	I331N	Q1291H	S821G
A1006E [#]	F312del	I336K*	Q1291R [#]	S898R
A1025D	F433L	I336L	Q1313K	S912L [#]
A1067P	F508C;S1251N [‡] #	I444S	Q1352H	S912L;G1244
A1067T [#]	F508del*	I497S	Q151K	V [‡]
A1067V	F508del;R1438W [‡]	I502T*	Q179K	S912T
A107G	F575Y [#]	I506L	Q237E [#]	S945L*
A1081V	F587I	I506T	Q237H [#]	S955P
A1087P	F587L	I506V	Q237P	S977F [#]
A120T [#]	F693L(TTG)	I506V;D1168	Q30P	S977F;R1438
A1319E	F87L	G [‡]	Q359K/T360K [‡]	W [‡]
A1374D	F932S	I521S	Q359R [#]	T1036N [#]
A141D	G1047D	I530N	Q372H	T1057R
A1466S	G1047R	I556V	Q452P	T1086A
A155P	G1061R	I586V	Q493L	T1086I
A234D [#]	G1069R [#]	I601F [#]	Q493R	T1246I
A234V	G1123R	I601T	Q552P	T1299I
A238V	G1173S	I618N	Q98P	T1299K
A309D	G1237V	I618T [#]	Q98R [#]	T164P
A349V [#]	G1244E*	I86M	R1048G	T338I [#]
A357T	G1244R	I980K [#]	R1066C	T351I
A455E*	G1247R	K1060T [#]	R1066G	T351S
A455V	G1249E	K162E	R1066H*	T351S;R851L
A457T	G1249R [#]	K464E	R1066L	†
A462P	G1265V	K464N	R1066M	T388M
A46D	G126D [#]	K522E	R1070P	T465I
A534E	G1298V	K522Q	R1070Q [#]	T465N
A554E [#]	G1349D [#]	K951E	R1070W [#]	T501A
A559T	G149R	L1011S	R1162Q	T582S
A559V	G149R;G576A;R6	L102R	R117C	T604I
A561E	68C [‡]	L102R;F1016	R117C;G576A;R668	T908N
A566D	G178E [#]	S [‡]	C [‡]	T990I
A613T	G178R [#]	L1065P	R117G [#]	V1008D
A62P	G194R [#]	L1065R	R117H	V1010D
A72D	G194V [#]	L1077P*	R117L [#]	V1153E [#]
A872E	G213E	L1227S	R117L;L997F [‡]	V11I
c.1367_1369dupTT	G213E;R668C [‡]	L1324P [#]	R117P [#]	V1240G [#]
G	G213V	L1335P [#]	R1239S	V1293G [#]
C225R	G226R	L137P	R1283G	V1293I
C491R	G239R	L137R	R1283M [#]	V1415F
C590Y	G253R	L1388P	R1283S [#]	V201M [#]

4. tabula. Konstatētās CFTR mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz D-IVA/TEZ/VNZ (pamatojoties uz klīniskajiem un/vai <i>in vitro</i> datiem)				
C866Y D110E [#] D110H [#] D110N D1152A D1152H* D1270N [#] D1270Y D1312G D1377H D1445N D192G [#] D192N D373N D426N D443Y [#] D443Y;G576A;R668C [‡] [#] D513G D529G D565G D567N D572N D579G [#] D58H D58V D614G [#] D651H D651N D806G D924N [#] D979A D979V [#] D985H D985Y D993A D993G D993Y E1104K E1104V E1126K E116K [#]	G27E G27R G314E [#] G314R G424S G437D G451V G461R G461V G463V G480C G480D G480S G500D G545R G551A G551D* G551R G551S [#] G576A;R668C [‡] [#] G576A;S1359Y [‡] G622D [#] G622V G628A G628R G85E* G85V G91R G930E G970D [#] G970S G970V H1054D* H1079P H1085P H1085R H1375N H1375P [#] H139L H139R H146R	L1480P [#] L159S L15P [#] L15P;L1253F [‡] L165S L167R L206W* L210P L293P L327P L32P L333F L333H L346P [#] L441P L453S L467F L558F L594P L610S L619S L633P L636P L88S L927P L967F;L1096R [‡] L973F M1101K* M1101R M1137R M1137V M1210K M150K M150R M152L M152V [#] M265R [#] M348K M394L M469V M498I M952I [#] M952T [#] M961L	R1438W R248K R258G [#] R297Q R31L [#] R334L [#] R334Q [#] R347H [#] R347L [#] R347P* R352Q* R352W [#] R516G R516S R553Q [#] R555G R560S R560T R600S R709Q R74Q [#] R74Q;R297Q [‡] R74Q;V201M;D1270N [‡] R74W [#] R74W;D1270N [‡] [#] R74W;R1070W;D1270N [‡] R74W;S945L [‡] R74W;V201M [‡] [#] R74W;V201M;D1270N [‡] [#] R74W;V201M;L997F [‡] R751L [#] R75L R75Q;L1065P [‡] R75Q;N1088D [‡] R75Q;S549N [‡] R792G [#] R792Q R810G R851L R933G [#] S1045Y S108F	V232A V232D [#] V317A V322M V392G V456A V456F V520F V520I V562I;A1006E [‡] V562L V591A V603F V920L V920M V93D W1098C* W1282G W1282R* W202C W361R W496R Y1014C [#] Y1032C [#] Y1032N Y1073C Y1092H Y109C Y109H Y109N [#] Y122C Y1381H Y161C Y161D Y161S [#] Y301C Y517C Y563N* Y569C Y89C Y913C Y913S Y919C
Pastāv cilvēki ar CF, kuriem ir divas retas, ne- <i>F508del</i> CFTR mutācijas, kas nav uzskaitītas 4. tabulā. Ar nosacījumu, ka tiem nav divu I klases (nulle) mutāciju (mutācijas, kas neražo CFTR proteīnu) (skatīt 4.1. apakšpunktu), tie var reaģēt uz ārstēšanu. Šādos gadījumos lietošanu var apsvērt, ja ārsts uzskata, ka potenciālais ieguvums atsver iespējamās riskus, un lietošana ir jāveic stingrā medicīniskā uzraudzībā.				
Individuālā CF diagnoze jābalsta uz diagnostikas vadlīnijām un klīnisko vērtējumu, jo pacientiem ar identisku genotipu ir ievērojamas atšķirības fenotipā.				

4. tabula. Konstatētās *CFTR* mutācijas, kurām ir atbildes reakcija uz D-IVA/TEZ/VNZ (pamatojoties uz klīniskajiem un/vai *in vitro* datiem)

* Mutācijas, kuras apstiprina klīniskie dati.

† Nekanoniskas splaisinga mutācijas, kuru efektivitāte ir ekstrapolēta no citu *CFTR* modulatoru klīniskajiem datiem, jo šīs mutācijas nav pakļautas FRT testam.

‡ Kompleksas/saliktas mutācijas, kur viena *CFTR* gēna alēlei ir vairākas mutācijas; tās pastāv neatkarīgi no mutāciju esamības otrā alēlē.

¶ N1303K ir ekstrapolēts no klīniskajiem datiem par IVA/TEZ/ELX lietošanu kombinācijā ar IVA, un to atbalsta cilvēka bronhiālā epitēlija (*Human Bronchial Epithelial*, HBE) testa dati.

Mutācijas ir ekstrapolētas no FRT datiem par TEZ/IVA terapiju vai IVA monoterapiju, kurā pozitīvā atbildes reakcija norāda uz klīnisko atbildes reakciju.

Neanotētās mutācijas ir iekļautas, pamatojoties uz FRT testu ar D-IVA/TEZ/VNZ, kurā pozitīvā atbildes reakcija norāda uz klīnisko atbildes reakciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Iedarbība uz hlorīdu līmeni sviedros

Pētījumā 121-102 (cilvēki ar CF, kuriem ir heterozigota *F508del* un *CFTR* mutācija, kas prognozē *CFTR* proteīna neražošanu vai *CFTR* proteīnu, kas netransportē hlorīdus, un nereaģē uz citiem *CFTR* modulatoriem (IVA un TEZ/IVA) *in vitro*) ārstēšanas atšķirība ar D-IVA/TEZ/VNZ, salīdzinot ar IVA/TEZ/ELX, attiecībā uz vidējo absolūto SwCl izmaiņu no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -8,4 mmol/l (95% TI: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

Pētījumā 121-103 (cilvēki ar CF, kuriem ir homozigota *F508del* mutācija, heterozigota *F508del* mutācija un vārtošanas vai reziduālas funkcijas mutācija vai vismaz viena mutācija, kas reaģē uz IVA/TEZ/ELX bez *F508del* mutācijas) ārstēšanas atšķirība ar D-IVA/TEZ/VNZ, salīdzinot ar IVA/TEZ/ELX, attiecībā uz vidējo absolūto SwCl izmaiņu no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -2,8 mmol/l (95% TI: -4,7; -0,9; $P = 0,0034$).

Pētījumā 121-105, B1 kohortā (cilvēki ar CF vecumā no 6 līdz mazāk par 12 gadiem ar vismaz vienu mutāciju, kas reaģē uz IVA/TEZ/ELX), vidējā absolūtā SwCl izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -8,6 mmol/l (95% TI: -11,0; -6,3).

Ietekme uz sirdi un asinsvadiem

Ietekme uz QT intervālu

Iedarbībā, kas līdz 6 reizēm bija lielāka par to, kādu novēroja ar VNZ maksimālajā ieteicamajā devā un devā, kas līdz 3 reizēm bija lielāka par TEZ un D-IVA maksimālo ieteicamo devu, QT/QTc intervāls veselām pētāmajām personām nebija pagarināts līdz klīniski nozīmīgam līmenim.

Klīniskā efektivitāte un drošums

D-IVA/TEZ/VNZ efektivitāte personām ar CF vecumā no 12 gadiem tika izvērtēta divos 3. fāzes, randomizētos, dubultmaskētos, IVA/TEZ/ELX kontrolētos pētījumos (pētījumi 121-102 un 121-103). D-IVA/TEZ/VNZ farmakokinētisko profilu, drošumu un efektivitāti cilvēkiem ar CF vecumā no 6 līdz mazāk par 12 gadiem apstiprina pierādījumi no D-IVA/TEZ/VNZ pētījumiem, kuros iesaistījās cilvēki ar CF vecumā no 12 gadiem (pētījumi 121-102 un 121-103) un papildu dati no atklātā, 3. fāzes pētījuma (pētījums 121-105, B1 kohorta).

Pētījumi 121-102 un 121-103

Pētījums 121-102 bija 52 nedēļu ilgs, dubultmaskēts, IVA/TEZ/ELX kontrolēts pētījums cilvēkiem ar heterozigotu *F508del* un *CFTR* mutāciju, kas prognozē *CFTR* proteīna neražošanu vai *CFTR* proteīnu,

kas netransportē hlorīdu un nereaģē uz citiem CFTR modulatoriem (IVA un TEZ/IVA) *in vitro*. Pavisam 398 cilvēki ar CF vecumā no 12 gadiem lietoja IVA/TEZ/ELX 4 nedēļu ilgajā zāļu lietošanas uzsākšanas periodā un pēc tam tika randomizēti D-IVA/TEZ/VNZ vai IVA/TEZ/ELX lietošanai 52 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā. Vidējais vecums bija 30,8 gadi (diapazons 12,2 gadi, 71,6 gadi; 14,3% vecumā, kas mazāks par 18 gadiem) un 41% bija sievietes un 59% vīrieši. Pēc 4 nedēļu ilga zāļu lietošanas uzsākšanas perioda vidējā ppFEV₁ sākumstāvoklī bija 67,1 procentpunkti (diapazons: 28,0; 108,6), vidējais CFQ-R RD rādītājs sākumstāvoklī bija 84,4 (diapazons 22,2; 100) un vidējais SwCl sākumstāvoklī bija 53,9 mmol/l (diapazons: 10,0 mmol/l; 113,5 mmol/l).

Pētījums 121-103 bija 52 nedēļu ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, IVA/TEZ/ELX kontrolēts pētījums, kurā piedalījās cilvēki ar CF, kam bija viens no šādiem genotipiem: homozigota *F508del* mutācija, heterozigota *F508del* mutācija un vārtošanas vai reziduālas funkcijas mutācija vai vismaz viena mutācija, kas reaģē uz IVA/TEZ/ELX bez *F508del* mutācijas. Pavisam 573 cilvēki ar CF vecumā no 12 gadiem lietoja IVA/TEZ/ELX 4 nedēļu ilgajā zāļu lietošanas uzsākšanas periodā un pēc tam tika randomizēti D-IVA/TEZ/VNZ vai IVA/TEZ/ELX lietošanai 52 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā. Vidējais vecums bija 33,7 gadi (diapazons 12,2 gadi, 71,2 gadi; 13,8% bija vecumā, kas mazāks par 18 gadiem) un 48,9% bija sievietes un 51,1% vīrieši. Pēc 4 nedēļu ilga zāļu lietošanas uzsākšanas perioda vidējā ppFEV₁ sākumstāvoklī bija 66,8 procentpunkti (diapazons: 36,4; 112,5), vidējais CFQ-R RD rādītājs sākumstāvoklī bija 85,7 (diapazons 27,8; 100) un vidējais SwCl sākumstāvoklī bija 42,8 mmol/l (diapazons: 10,0 mmol/l; 113,3 mmol/l).

Abos pētījumos primārais mērķa kritērijs izvērtēja vidējo absolūtā sākumstāvokļa ppFEV₁ izmaiņu līdz 24. nedēļai kā vismaz līdzvērtīgu. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs izvērtēja vidējo absolūto sākumstāvokļa SwCl izmaiņu līdz 24. nedēļai kā pārāku.

Skatīt 5. tabulu par galveno efektivitātes iznākumu kopsavilkumu pētījumos 121-101 un 121-103.

5. tabula. Efektivitātes analīzes no pētījuma 121-102 un pētījuma 121-103					
Analīze*	Statistiskais rādītājs	Pētījums 121-102		Pētījums 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Primārais mērķa kritērijs					
Sākumstāvokļa ppFEV ₁ (procentpunkti)	Vidējais (SN)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Absolūtā ppFEV ₁ izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (procentpunkti)	n	187	193	268	276
	MK vidējā vērtība (SK)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	MK vidējā izmaiņa, 95% TI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	P vērtība (vienpusējā) vismaz līdzvērtībai†	< 0,0001		< 0,0001	
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs					
Sākumstāvokļa SwCl (mmol/l)	Vidējais (SN)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Absolūtā SwCl izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (mmol/l)	n	185	194	270	276
	MK vidējā vērtība (SK)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	MK vidējā izmaiņa, 95% TI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P vērtība (divpusējā)	< 0.0001		0.0034	

5. tabula. Efektivitātes analīzes no pētījuma 121-102 un pētījuma 121-103					
Analīze*	Statistiskais rādītājs	Pētījums 121-102		Pētījums 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Citi sekundārie mērķa kritēriji §					
Ar plaušām saistītu saasinājumu skaits līdz 52. nedēļai	Notikumu skaits	67	90	86	79
	Notikumu skaits gadā	0,32	0,42	0,29	0,26
	Rādītāja izmaiņa, 95% TI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Absolūtā CFQ-R RD rādītāja izmaiņa no sākmstāvokļa līdz 24. nedēļai (punktos)	n	186	192	268	270
	MK vidējā vērtība (SK)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	MK vidējā izmaiņa, 95% TI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : prognozētais forsētais izelpas tilpums 1 sekundē procentos; TI: ticamības intervāls; SN: standartnovirze; SK: standartklūda; CFQ-R RD: Pārskatītā cistiskās fibrozes aptauja (respiratorā sfēra) (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (respiratory domain)</i>); SwCl: hlorīdu līmenis sviedros (<i>Sweat Chloride</i>). Piezīme: Analīzes ir balstītas uz pilnas analīzes kopu (<i>full analysis set</i> , FAS). FAS ir definēta kā visas randomizētās pētāmās personas, kas ir iekļauto CFTR alēļu mutāciju nesātājas un kuras saņēma vismaz 1 pētāmo zāļu devu. * Bija 4 nedēļu ilgs IVA/TEZ/ELX lietošanas uzsākšanas periods, lai noteiktu ārstēšanas sākumstāvokli. † Iepriekš noteiktā vismaz līdzvērtības robeža bija -3,0 procentpunkti § Nav kontrolēts daudzkārtējiem salīdzinājumiem.					

Pētījumos 121-102 un 121-103 vidējā absolūtā ppFEV₁ izmaiņa no sākumstāvokļa un absolūtā hlorīdu līmeņa izmaiņa sviedros līdz 24. nedēļai tika saglabāta līdz 52. nedēļai.

Pētījums 121-105

Pētījums 121-105 bija atklāts pētījums cilvēkiem ar CF ar vismaz vienu mutāciju, kas reaģē uz IVA/TEZ/ELX. B1 kohortas pētījumā izvērtēja D-IVA/TEZ/VNZ drošumu, panesamību un efektivitāti 78 cilvēkiem ar CF vecumā no 6 līdz mazāk par 12 gadiem (vidējais vecums 9,1 gads (diapazons 6,2 gadi līdz 12,0 gadi), 43,6% bija sievietes, 56,4% bija vīrieši) 24 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā. B1 kohortā visi dalībnieki sākumstāvoklī lietoja IVA/TEZ/ELX. Vidējais ppFEV₁ sākumstāvoklī, lietojot IVA/TEZ/ELX, bija 99,7 procentpunkti (diapazons: 29,3; 146,0), vidējais CFQ-R RD rādītājs sākumstāvoklī, lietojot IVA/TEZ/ELX, bija 84,8 (diapazons 16,7; 100) un vidējais SwCl sākumstāvoklī bija 40,4 mmol/l (diapazons: 11,5 mmol/l; 109,5 mmol/l).

Pētījumā 121-105, B1 kohortā primārie mērķa kritērija bija drošums un panesamība. Efektivitātes mērķa kritēriji bija absolūtā ppFEV₁ izmaiņa, absolūtā SwCl izmaiņa, absolūtā CFQ-R respiratorās sfēras rādītāja izmaiņa un ar plaušām saistītu saasinājumu skaits (PEx) līdz 24. nedēļai.

Skatīt 6. tabulu par efektivitātes iznākumu kopsavilkumu.

6. tabula. Efektivitātes analīzes, pētījums 121-105 (B1 kohorta)		
Analīze	Statistiskais rādītājs	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs		
Sākumstāvokļa ppFEV ₁	Vidējais (SN)	99,7 (15,1)
Sākumstāvokļa SwCl	Vidējais (SN)	40,4 (20,9)
Absolūtā izmaiņa ppFEV ₁ rādītājā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (procentpunkti)	MK vidējā izmaiņa (95% TI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Absolūtā SwCl izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (mmol/l)	MK vidējā izmaiņa (95% TI)	-8,6 (-11,0; -6,3)

6. tabula. Efektivitātes analīzes, pētījums 121-105 (B1 kohorta)		
Analīze	Statistiskais rādītājs	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs		
Absolūtās izmaiņas CFQ-R respiratorās sfēras rādītājā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (punktos)	MK vidējā izmaiņa (95% TI)	3,9 (1,5; 6,3)
Ar plaušām saistītu saasinājumu skaits līdz 24. nedēļai	Notikumu skaits gadā	0,15
TI: ticamības intervāls; ppFEV ₁ : prognozētais forsētais izelpas tilpums 1 sekundē procentos; SN: standartnovirze; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>).		

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus D-IVA/TEZ/VNZ vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar cistisko fibrozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

VNZ, TEZ un D-IVA farmakokinētika ir līdzīga veseliem pieaugušajiem un cilvēkiem ar CF. Pēc D-IVA/TEZ/VNZ lietošanas uzsākšanas vienu reizi dienā VNZ koncentrācija plazmā sasniedz līdzsvara koncentrāciju 20 dienu laikā, TEZ – 8 dienu laikā un D-IVA – 8 dienu laikā.

Pēc D-IVA/TEZ/VNZ lietošanas līdz līdzsvara koncentrācijai VNZ, TEZ un D-IVA uzkrāšanās attiecība pēc AUC ir attiecīgi 6,09; 1,92 un 1,74. D-IVA/TEZ/VNZ galvenie farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara koncentrācijā cilvēkiem ar CF no 12 gadu vecuma ir norādīti 7. tabulā.

7. tabula. VNZ, TEZ un D-IVA vidējie (SN) farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara koncentrācijā cilvēkiem ar CF no 12 gadu vecuma			
Deva	Aktīvā viela	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24h} (µg·h/ml)
D-IVA 250 mg /TEZ 100 mg /VNZ 20 mg	VNZ	0,812 (0,344)	18,6 (8,08)
	TEZ	6,77 (1,24)	89,5 (28,0)
	D-IVA	2,33 (0,637)	39,0 (15,3)
SN: standartnovirze; C _{max} : maksimālā novērotā koncentrācija; AUC _{0-24h} : laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes līdzsvara koncentrācijā.			

Uzsūkšanās

VNZ, TEZ un D-IVA uzsūcas ar laika mediānu (diapazons) līdz maksimālajai koncentrācijai (t_{max}) aptuveni attiecīgi 7,80 stundas (no 3,70 līdz 11,9 stundām), 1,60 stundas (no 1,40 līdz 1,70 stundām) un 3,7 stundām (no 2,7 līdz 11,4 stundām).

VNZ iedarbība (AUC) palielinās aptuveni 4 līdz 6 reizes, ievadot kopā ar taukus saturošu maltīti, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. D-IVA iedarbība palielinās aptuveni 3 līdz 4 reizes, ievadot kopā ar taukus saturošu maltīti, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, savukārt uzturam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz TEZ iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

VNZ un D-IVA ir > 99% saistīti ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. TEZ ir aptuveni par 99% saistīts ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu.

Pēc iekšķīgas D-IVA/TEZ/VNZ lietošanas vidējais (SN) VNZ, TEZ un D-IVA šķietamais izplatības tilpums bija attiecīgi 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) un 157 l (47,3). VNZ, TEZ un D-IVA preferenciāli nenodalās cilvēka eritrocītos.

Biotransformācija

VNZ cilvēkiem plaši metabolizējas, to metabolizē galvenokārt CYP3A4/5. VNZ nav galveno cirkulējošo metabolītu.

TEZ cilvēkiem plaši metabolizējas, to metabolizē galvenokārt CYP3A4/5. Pēc 100 mg ¹⁴C-TEZ vienas devas iekšķīgas lietošanas veseliem vīriešiem trīs galvenie cirkulējošie TEZ metabolīti cilvēkiem bija M1-TEZ, M2-TEZ un M5-TEZ. M1-TEZ iedarbīgums ir līdzīgs TEZ iedarbīgumam, un tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M2-TEZ ir farmakoloģiski daudz neaktīvāks par TEZ vai M1-TEZ, bet M5-TEZ nav uzskatāms par farmakoloģiski aktīvu. Vēl viens sekundārs cirkulējošais metabolīts M3-TEZ veidojas TEZ tiešas glikuronizācijas ceļā.

D-IVA galvenokārt metabolizē CYP3A4/5, veidojot divus galvenos cirkulējošos metabolītus M1-D-IVA un M6-D-IVA. M1-D-IVA ir aptuveni viena piektdaļa no D-IVA iedarbīguma, un tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M6-D-IVA nav uzskatāms par farmakoloģiski aktīvu.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas D-IVA/TEZ/VNZ lietošanas vidējais (SN) VNZ, TEZ un D-IVA šķietamā klīrensa vērtības bija 1,18 (0,455) l/h, 0,937 (0,338) l/h un 6,52 (2,77) l/h. VNZ, TEZ un D-IVA vidējais (SN) terminālais eliminācijas pusperiods pēc D-IVA/TEZ/VNZ fiksētas devas kombinācijas tablešu lietošanas ir attiecīgi aptuveni 54,0 (10,1) stundas, 92,4 (23,1) stundas un 17,3 (2,67) stundas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, VNZ, TEZ un D-IVA vidējais (SN) efektīvais eliminācijas pusperiods pēc D-IVA/TEZ/VNZ fiksētas devas kombinācijas tablešu lietošanas cilvēkiem ar CF ir attiecīgi aptuveni 92,8 (30,2) stundas, 22,5 (5,85) stundas un 19,2 (8,71) stundas.

Izvadīšana

Pēc iekšķīgas ¹⁴C-VNZ lietošanas monoterapijā lielākā daļa radioaktivitātes (91,6%) tika izvadīta ar fēcēm, galvenokārt kā metabolīti.

Pēc ¹⁴C-TEZ iekšķīgas lietošanas monoterapijā lielākā daļa devas (72%) tika izvadīta ar fēcēm (nemainītā veidā vai M2-TEZ veidā), un apmēram 14% tika izvadīta ar urīnu (galvenokārt M2-TEZ veidā), tādējādi vidējā vispārējā izdalīšanās bija 86% līdz 26 dienām pēc devas.

Preklīniskie dati liecina, ka lielākā daļa ¹⁴C-D-IVA tiek izvadīts ar fēcēm. Galvenie izvadītie D-IVA metabolīti bija M1-D-IVA un M6-D-IVA. Ir sagaidāms, ka D-IVA izvadīšana cilvēkiem būs līdzīga IVA, pamatojoties uz līdzīgu struktūru (deiterizēts izotopologs) un neklīniskiem datiem.

Pēc iekšķīgas ¹⁴C-IVA lietošanas monoterapijā lielākā daļa IVA (87,8%) pēc metaboliskas konversijas tika izvadīta ar fēcēm. Ar urīnu izvadīta nenozīmīgs IVA un tā metabolītu daudzums (tikai 6,6% IVA tika atgūts urīnā).

Aknu darbības traucējumi

D-IVA/TEZ/VNZ nav pētīts ar pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pju skalas). Pēc vienas D-IVA/TEZ/VNZ devas lietošanas pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija aptuveni par 30% zemāka VNZ iedarbība, līdzīga kopējā TEZ iedarbība un par 20% zemāka kopējā D-IVA iedarbība, salīdzinot ar veselām personām ar atbilstošu demogrāfisko raksturojumu.

Nieru darbības traucējumi

VNZ, TEZ un D-IVA izvadīšana ar urīnu ir nenožīmīga (skatīt sadaļu "Izvadīšana").

VNZ monoterapijā vai kombinācijā ar TEZ un D-IVA nav pētīts cilvēkiem ar CF, kam ir smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ mazāks par 30 ml/min), vai cilvēkiem ar CF, kam ir termināla nieru slimība. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, VNZ iedarbība ir līdzīga pacientiem ar viegliem (N = 126; aGFĀ no 60 līdz mazāk par 90 ml/min/1,73 m²) un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (N = 2; aGFĀ no 30 līdz mazāk par 60 ml/min/1,73 m²), salīdzinot ar personām ar normālu nieru darbību (N = 580; aGFĀ no 90 ml/min/1,73 m²).

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, TEZ iedarbība bija līdzīga pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (N = 172; aGFĀ no 60 līdz mazāk par 90 ml/min/1,73 m²) un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (N = 8; aGFĀ no 30 līdz mazāk par 60 ml/min/1,73 m²), salīdzinot ar personām ar normālu nieru darbību (N = 637; aGFĀ no 90 ml/min/1,73 m²).

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, D-IVA iedarbība bija līdzīga pacientiem ar viegliem (N = 132; aGFĀ no 60 līdz mazāk par 90 ml/min/1,73 m²) un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (N = 2; aGFĀ no 30 līdz mazāk par 60 ml/min/1,73 m²), salīdzinot ar personām ar normālu nieru darbību (N = 577; aGFĀ no 90 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi baltās rases pārstāvjiem (N = 664) un tiem, kas nav baltās rases pārstāvji (N = 44), rasei nebija nozīmīgas ietekmes uz VNZ iedarbību. Pārstāvjus, kas nepieder baltajai rasei, ietvēra 9 melnādainos vai afroamerikāņus, 7 aziātus, 7 ar vairāku rasu izcelsmi, 2 Amerikas pirmiedzīvotājus vai Aļaskas pirmiedzīvotājus, 2 ar citu etnisko izcelsmi un 17 personām, par kurām netika ievākti dati par rasi.

Ļoti ierobežots daudzums populācijas FK datu liecina par salīdzināmu TEZ iedarbību baltās rases (N = 652) pārstāvjiem un tiem, kas nepieder baltajai rasei (N = 8). Pārstāvjus, kas nepieder baltajai rasei, ietvēra 5 melnādainie vai afroamerikāņi un 3 Havajas pirmiedzīvotāji vai citi Klusā okeāna salu iedzīvotāji.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi rasei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz D-IVA FK baltās rases pārstāvjiem (N = 670) un tiem, kas nav baltās rases pārstāvji (N = 41). Pārstāvjus, kas nepieder baltajai rasei, ietvēra 18 melnādainos vai afroamerikāņus, 2 aziātus, 3 ar vairāku rasu izcelsmi, 1 ar citu etnisko izcelsmi un 17 personām, par kurām netika ievākti dati par rasi.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, VNZ (433 vīrieši un 275 sievietes), TEZ un D-IVA iedarbībā nebija klīniski nozīmīgas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

Gados vecāki cilvēki

D-IVA/TEZ/VNZ klīniskajos pētījumos piedalījās 2 cilvēki ar CF no 65 gadu vecuma. Šis skaits nav pietiekams, lai varētu noteikt, vai atbildes reakcija šiem pacientiem atšķiras no atbildes reakcijas jaunākiem cilvēkiem ar CF (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Bērni ar CF vecumā no 6 līdz mazāk par 18 gadiem

3. fāzes pētījumos novērotā VNZ, TEZ un D-IVA iedarbība, kas noteikta, analizējot populācijas FK, pēc vecuma grupas ir parādīta 8. tabulā. Bērniem ar CF vecumā no 6 līdz mazāk par 18 gadiem VNZ, TEZ un D-IVA iedarbība ir diapazonā, kas novērota pieaugušajiem ar CF.

8. tabula. Vidējā (SN) vanzakaftora, tezakaftora un deitivakaftora iedarbība pēc vecuma grupas						
Vecuma grupa	Ķermeņa masa	Deva	VNZ AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	TEZ AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC _{0-24h, ss} (µg·h/ml)	D-IVA AUC _{0-24h} (µg·h/ml)
No 6 līdz < 12 gadie m	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg reizi dienā/ TEZ 60 mg reizi dienā/ D-IVA 150 mg reizi dienā	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg reizi dienā/ TEZ 100 mg reizi dienā/ D-IVA 250 mg reizi dienā	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
No 12 līdz < 18 gadie m	- (N = 66)	VNZ 20 mg reizi dienā/ TEZ 100 mg reizi dienā/ D-IVA 250 mg reizi dienā	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 gadi	- (N = 414)	VNZ 20 mg reizi dienā/ TEZ 100 mg reizi dienā/ D-IVA 250 mg reizi dienā	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SN: standartnovirze; AUC _{0-24h} : Laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes līdzsvara koncentrācijā.						

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vanzakaftors

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamo kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Fertilitāte un grūtniecība

VNZ nebija teratogēns žurkām devā 10 mg/kg/dienā un trušiņiem devā 40 mg/kg/dienā (attiecīgi aptuveni 30 un 22 reizes pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem (*maximum recommended human dose*, MRHD), pamatojoties uz VNZ AUC).

VNZ nebija ietekmes uz žurku fertilitāti un agrīno embriju attīstību iekšķīgās devās līdz 12,5 mg/kg/dienā tēviņiem un 10 mg/kg/dienā mātītēm (tēviņiem aptuveni 19 un mātītēm aptuveni 30 reizes pārsniedz vanzakaftora MRHD, pamatojoties uz AUC). Grūsnām žurkām novēroja, ka VNZ šķērso placentu.

Tezakaftors

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Grūsnām žurkām novēroja, ka TEZ šķērso placentu.

Juvenīlās toksicitātes pētījumos ar žurkām, kuras saņēma zāles no 7. līdz 35. postnatālajai dienai (PND), konstatēja mirstību; arī mirstību pie mazākām devām. Rezultāti bija atkarīgi no devas un parasti tie bija sliktāki, ja tezakaftora lietošana tika uzsākta agrāk postnatālajā periodā. Lietojot žurkām no 21. līdz 49. PND netika konstatēta toksicitāte, lietojot zāles lielākās devas, kas aptuveni divas reizes pārsniedz paredzēto iedarbību cilvēkiem. Tezakaftors un tā metabolīts M1-TEZ ir P-glikoproteīna substrāti. Zemāks P-glikoproteīna aktivitātes līmenis smadzenēs jaunākām žurkām izraisīja augstāku tezakaftora un M1-TEZ līmeni smadzenēs. Šīs atrades, visticamāk, neattiecas uz norādīto pediatriko populāciju vecumā no 6 gadiem, kurai P-glikoproteīna ekspresijas līmenis ir līdzvērtīgs pieaugušajiem novērotajam līmenim.

Fertilitāte un grūtniecība

TEZ nebija ietekmes uz fertilitāti un agrīno embriju attīstību iekšķīgās devās līdz 200 mg/kg/dienā tēviņiem un 100 mg/kg/dienā mātītēm (tēviņiem aptuveni 3 un mātītēm aptuveni 3 reizes pārsniedz tezakaftora MRHD, pamatojoties uz AUC).

Deitivakaftors

D-IVA ir deiterizēts IVA izotopologs ar savienojumu starp toksicitātes profiliem, kas noteikts 13 nedēļu ilgā toksicitātes pētījumā žurkām. D-IVA papildu toksicitātes pētījumi netika veikti, jo IVA pētījumu toksicitātes dati tiek uzskatīti par pietiekamiem, lai pierādītu D-IVA toksicitātes profilu.

Attiecībā uz IVA neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Fertilitāte un grūtniecība (IVA)

NOAEL fertilitātes atradnēm bija 100 mg/kg/dienā (8 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz IVA un tā metabolītu AUC summu) žurku tēviņiem un 100 mg/kg/dienā (5 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz IVA un tā metabolītu AUC summu) žurku mātītēm.

Prenatālā un postnatālā pētījumā, lietojot IVA, samazinājās izdzīvošanas un laktācijas rādītāji, kā arī mazuļu ķermeņa masa. Attiecībā uz pēcnācēju dzīvotspēju un augšanu NOAEL rada iedarbības līmeni, kas apmēram 5 reizes pārsniedz MRHD, mērot pēc IVA un tā metabolītu sistēmiskās iedarbības pieaugušiem cilvēkiem. Grūsnām žurkām un trušiņiem novēroja, ka IVA šķērso placentu.

Juvenīli dzīvnieki

Atrades par kataraktas veidošanos konstatētas juvenīlām žurkām, no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas saņemot IVA devā 10 mg/kg/dienā vai augstākā (0,3 reizes MRHD, pamatojoties uz IVA un tā metabolītu sistēmisko iedarbību). Šī atrade nav konstatēta augļiem, kas iegūti no žurku mātītēm, kuras grūsnības 7.–17. dienā saņēma IVA, žurku mazuļiem, kas līdz 20. dienai pēc piedzimšanas noteiktā apjomā tika pakļauti IVA iedarbībai, barojoties ar pienu, 7 nedēļas vecām žurkām un 3,5–5 mēnešus veciem suņiem, kas saņēma IVA. Nav zināms, cik iespējami nozīmīgas šīs atrades ir cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Deitivakaftors/tezakaftors/vanzakaftors

Kombinētos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām par VNŽ, TEZ un D-IVA lietošanu vienlaikus, lai novērtētu papildu un/vai sinerģiskas toksicitātes iespējamību, neradīja neparedzētas toksicitātes vai mijiedarbības.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Hipromeloze (E464)
Hipromelozes acetāta sukcināts
Magnija stearāts (E470b)
Mikrokristāliskā celuloze (E460(i))
Nātrija laurilsulfāts (E487)

Tabletes apvalks

Karmīns (E120)
Briljantzilā FCF alumīnija laka (E133)
Hidroksipropilceluloze (E463)
Hipromeloze (E464)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Termoformēts blisteris, kas sastāv no PHTFE (polihlortrifluoretilēna) plēves, kas pielīmēta PVH (polivinilhlorīda) plēvei un noblīvēta ar blistera folijas (alumīnija) kārtu.

Iepakojuma lielumi

Deitivakaftora 125 mg/tezakaftora 50 mg/vanzakaftora 10 mg apvalkotās tabletes

Alyftrek iepakojuma lielums ir 56 tabletes (4 blisteri, katrā 14 tabletes)

Deitivakaftora 50 mg/tezakaftora 20 mg/vanzakaftora 4 mg apvalkotās tabletes

Alyftrek iepakojuma lielums ir 84 tabletes (4 blisteri, katrā 21 tablete)

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/en>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES) (VX24-121-107): Lai sīkāk raksturotu deitivakaftora/tezakaftora/vanzakaftora efektivitāti un drošumu cistiskās fibrozes ārstēšanā cilvēkiem vecumā no 6 gadiem, kuriem ir vismaz viena mutācija cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>, CFTR) gēnā, kas nav I klases mutācija, tostarp cilvēkiem ar divām ne-<i>F508del</i> mutācijām (piemēram, <i>N1303K</i>, nestandarta splaisingu un mutācijām, kuras apstiprina FRT dati), RAĪ ir jāveic neintervences pētījums un jāiesniedz tā rezultāti, pamatojoties uz datiem no pacientu reģistra, atbilstoši iepriekš saskaņotam protokolam.	Galīgais CSR 2030. gada decembrī

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg apvalkotās tabletes
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg deitivakaftora, 50 mg tezakaftora un vanzakaftora kalcija dihidrātu, kas līdzvērtīgs 10 mg vanzakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Tabletes norīt veselas.

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Lietojiet divas tabletes reizi dienā

Atvērt

Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1943/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tablets

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg apvalkotās tabletes
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg deitivakaftora, 20 mg tezakaftora un vanzakaftora kalcija dihidrātu, kas līdzvērtīgs 4 mg vanzakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

84 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Tabletes norīt veselas.

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Lietot trīs tabletes vienu reizi dienā

Atvērt

Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/25/1943/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg apvalkotās tabletes
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg apvalkotās tabletes
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Alyftrek un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Alyftrek lietošanas
3. Kā lietot Alyftrek
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Alyftrek
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Alyftrek un kādam nolūkam to lieto

Alyftrek ir tablete, kas satur trīs aktīvās vielas: deutivakaftoru, tezakaftoru un vanzakaftoru.

Alyftrek ir paredzēts cilvēkiem vecumā no 6 gadiem, kuriem ir CF un vismaz viena mutācija *CFTR* (cistiskās fibrozes transmembrānas vadības regulatora) gēnā, kas reaģē uz Alyftrek. Cistiskā fibroze (CF) ir pārmantots stāvoklis, kad plaušas un gremošanas sistēma var nosprostoties ar biežām, lipīgām gļotām. Alyftrek paredzēts lietot ilgstošai ārstēšanai.

Alyftrek iedarbojas uz proteīnu, ko sauc par CFTR. Šis proteīns dažiem cilvēkiem ar CF ir bojāts, ja viņiem ir mutācija CFTR gēnā. Vanzakaftors un tezakaftors palielina CFTR proteīna daudzumu uz šūnas virsmas, savukārt deutivakaftors uzlabo proteīna darbību.

Alyftrek palīdz Jums elpot, uzlabojot plaušu darbību. Jūs varat arī pamanīt, ka Jūs retāk saslimstat vai ka Jums ir vieglāk pieņemt svarā.

2. Kas Jums jāzina pirms Alyftrek lietošanas

Nelietojiet Alyftrek šādos gadījumos:

- **Ja Jums ir alerģija** pret deutivakaftoru, tezakaftoru, vanzakaftoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Konsultējieties ar ārstu un nelietojiet tabletes, ja tas attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- **Aknu bojājumi vai aknu darbības pasliktināšanās cilvēkiem ar aknu slimību vai bez tās ir novērota** dažiem pacientiem, kas lieto ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, zāles, kurās ir tās

pašas vai līdzīgas sastāvdaļas kā Alyftrek. Aknu funkcijas pasliktināšanās var būt nopietna, un var būt nepieciešama aknu transplantācija.

- **Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir aknu darbības traucējumi** vai tie bijuši agrāk.

Pirms ārstēšanās ar Alyftrek un tās laikā, īpaši tad, ja agrāk Jūsu asins analīžu rezultāti uzrādījuši augstus aknu enzīmu līmeņus, ārsts veiks **asinsanalīzes, lai pārbaudītu aknas**. Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs ir bieža parādība pacientiem ar CF, kuri lieto Alyftrek.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no aknu darbības traucējumu pazīmēm. Tās ir norādītas 4. punktā.

- Alyftrek lietošanas laikā pacientiem ir ziņots par depresiju un trauksmi. Dažiem pacientiem, kuri lietoja ivakafotru/tezakafotru/eleksakafotru – zāles, kuru sastāvā ir identiskas vai līdzīgas sastāvdaļas, kādas ir zālēs Alyftrek, – ziņots par izmaiņām uzvedībā un miega traucējumiem. **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums (vai kādam, kurš lieto šīs zāles) rodas kāds no šiem simptomiem, kas var liecināt par depresiju un citiem psihiskiem traucējumiem:** skumjas vai mainīgs garastāvoklis, trauksme, emocionāla diskomforta sajūta vai domas par paškaitējumu vai pašnāvību, miega traucējumi un/vai patoloģiska uzvedība (skatīt 4. punktu).
- **Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nieru darbības traucējumi** vai tie bijuši agrāk.
- **Ja Jums ir divas I klases mutācijas** (mutācijas, par kurām zināms, ka tās neveido CFTR proteīnu), Jūs nedrīkstat lietot Alyftrek, jo reakcija uz šīm zālēm nav sagaidāma.
- Pirms ārstēšanās ar Alyftrek **konsultējieties ar ārstu**, ja Jums **transplantēts kāds orgāns**.
- **Konsultējieties ar ārstu, ja iepriekš esat lietojis citas zāles, kas satur tezakafotru vai ivakafotru, un esat tās īslaicīgi vai pastāvīgi pārtraucis lietot blakusparādību dēļ.** Ārsts varēt lūgt Jūs ierasties biežāk uz vizītēm.
- **Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat hormonālās kontracepcijas līdzekļus** (dzimstības kontroli), piemēram, sievietē lieto kontracepcijas tabletes. Tas var nozīmēt, ka Alyftrek lietošanas laikā Jums ir lielāka izsitumu rašanās iespējamība. Konsultējieties ar ārstu, ja Alyftrek lietošanas laikā Jums rodas izsitumi.
- Pirms ārstēšanas ar Alyftrek un tās laikā **ārsts varētu veikt acu pārbaudes**. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši ivakafotru, kas ir līdzīgs deitivakafotram, vienai no Alyftrek aktīvajām vielām, radies acs lēcas duļķainums (katarakta), kas neietekmēja redzi.

Bērni, kas jaunāki par 6 gadiem

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, jo nav zināms, vai Alyftrek lietošana šajā vecuma grupā ir droša un efektīva.

Citas zāles un Alyftrek

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt Alyftrek iedarbību vai palielināt blakusparādību rašanās iespējamību. Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šeit norādītajām zālēm. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts var mainīt kādu zāļu devu.

- **Pretsēnīšu zāles** (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols un vorikonazols.
- **Antibiotikas** (lieto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, klaritromicīns, eritromicīns, rifampicīns, rifabutīns un telitromicīns.
- **Epilepsijas zāles** (lieto epileptisku lēkmju jeb krampju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns.
- **Augu izcelsmes zāles**. Tās ir, piemēram, divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

- **Imūnsistēmu nomācoši līdzekļi** (lieto pēc orgānu transplantācijas). Tie ir, piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms un takrolīms.
- **Sirds glikozīdi** (lieto dažu sirds slimību ārstēšanai). Tie ir, piemēram, digoksīns.
- **Antikoagulanti** (lieto, lai novērstu asins recekļus). Tie ir, piemēram, varfarīns.
- **Zāles cukura diabēta ārstēšanai.** Tās ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds.
- **Zāles asinsspiediena pazemināšanai.** Tās ir, piemēram, verapamils.

Alyftrek kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanās laikā izvairieties no uztura un dzērieniem, kas satur greipfrūtus, jo tie var pastiprināt Alyftrek blakusparādības, palielinot Alyftrek daudzumu organismā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu.**

- **Grūtniecība.** Ārsts palīdzēs izlemt, kas ir labāk Jums un Jūsu bērnam.
- **Barošana ar krūti.** Tezakaftors ir konstatēts ar krūti barotiem zīdaiņiem. Nav pietiekamas informācijas, lai noteiktu, vai vanzakaftors un deitivakaftors izdalās krūts pienā, tomēr ivakaftors ir konstatēts ar krūti barotiem zīdaiņiem. Ārsts apsvērs krūts barošanas ieguvumu Jūsu bērnam un ieguvumu no ārstēšanās Jums, lai palīdzētu izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanos.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Alyftrek var izraisīt reiboni. Ja Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu vai neapkalpoiet mehānismus, izņemot, ja Jums nav šādas ietekmes.

Alyftrek satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Alyftrek

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ir pieejamas divas dažāda stipruma Alyftrek tabletes. Ārsts noteiks Jums pareizo devu.

Ieteicamā deva cilvēkiem no 6 gadu vecuma:

Svars	Dienas deva	Tabletes stiprums
Mazāks par 40 kg	Trīs apaļās tabletes vienu reizi dienā	deitivakaftors 50 mg / tezakaftors 20 mg / vanzakaftors 4 mg
40 kg vai lielāks	Divas kapsulas formas tabletes vienu reizi dienā	deitivakaftors 125 mg / tezakaftors 50 mg / vanzakaftors 10 mg

Lietojiet Alyftrek tabletes kopā ar taukus saturošu uzturu. Ēdieni un uzkodas, kuru sastāvā ir tauki, ir, piemēram, ar sviestu vai eļļu pagatavotie vai tādi, kuru sastāvā ir olas. Citi ēdieni, kuru sastāvā ir tauki:

- siers, pilnpiens, pilnpiena produkti, jogurts, šokolāde;
- gaļa, treknas zivis;
- avokado, humuss, sojas produkti (tofu);
- rieksti, uz kodu batoniņi vai dzērieni, kuru sastāvā ir tauki.

Alyftrek lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtus saturošiem ēdieniem un dzērieniem. Plašāku informāciju skatīt 2. punktā “Alyftrek kopā ar uzturu un dzērienu”.

Tabletes norīt veselas. Pirms norīšanas tabletes nesakošļāt, nesasmalcināt un nesalauzt.

Lietojiet zāles aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Tabletes lietojamas iekšķīgi.

Jums jāturpina lietot visas citas zāles, izņemot, ja ārsts liek to pārtraukt.

Ja Jums ir vidēji smagas aknu problēmas, šīs zāles nav ieteicamas, bet ārsts izlems, vai Jums to lietošana ir piemērota.

Ja Jums ir smagas aknu problēmas, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Skatīt arī 2. punkta apakšpunktu *Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*.

Ja esat lietojis Alyftrek vairāk nekā noteikts

Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu padomu. Ja iespējams, paņemiet līdzī zāles un šo lietošanas instrukciju. Jums var attīstīties blakusparādības, piemēram, tās, kas nosauktas 4. punktā.

Ja esat aizmirsis lietot Alyftrek

Ja esat aizmirsis lietot devu, noskaidrojiet, cik laika pagājis kopš izlaistās devas.

- Ja kopš izlaistās rīta vai vakara devas pagājušas **mazāk nekā 6 stundas**, aizmirstās tabletes lietojiet, cik drīz vien iespējams. Pēc tam lietošanu turpiniet atbilstoši parastajam grafikam.
- Ja kopš izlaistās devas ir pagājis **vairāk par 6 stundām**, izlaistā deva nav jālieto, un nākamajā dienā ir jāturpina lietot zāles atbilstoši sākotnējam grafikam.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu jebkuras izlaistās tabletes.

Ja pārtraucat lietot Alyftrek

Ārsts izstāstīs, cik ilgi Jums jāturpina lietot Alyftrek. Šīs zāles ir svarīgi lietot regulāri. Neieviesiet izmaiņas, izņemot, ja to ir licis darīt ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Aknu darbības traucējumu iespējamās pazīmes

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs ir bieža parādība cilvēkiem ar CF, kuri lieto Alyftrek. Aknu darbības traucējumu pazīmes var būt šādas:

- sāpes vai diskomforts vēdera labajā augšējā daļā;
- ādas vai acu baltās daļas dzelte;
- ēstgribas zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšs urīns.

Depresija. Tās pazīmes ir skumjš vai mainīgs garastāvoklis, trauksme, emocionāla diskomforta sajūta.

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aknu stresa pazīmes);
- galvassāpes;
- caureja;

- vēdera sāpes;
- deguna aizlikums;
- augšējo elpceļu (deguna un rīkles) infekcija;
- gripa;
- apsārtums vai sāpīgums rīklē (orofaringeālas sāpes);
- reibonis;
- baktērijas krēpās.

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

- depresija;
- izsitumi;
- asins analīzēs novērots paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis (muskulaudu sairšanas pazīme);
- trauksme;
- iesnas (rinīts);
- ausu sāpes;
- diskomforts ausī;
- rīkles apsārtums (rīkles eritēma);
- zvanīšana vai troksnis ausīs (tinīts);
- pastiprināta asins plūsma bungādiņā, kas var izraisīt apsārtumu un iekaisumu (bungplēvītes hiperēmija);
- iekšējās auss nervu problēmas, kas var ietekmēt dzirdi un līdzsvaru (vestibulārie traucējumi);
- deguna blakusdobumu problēmas (aizlikti deguna blakusdobumi);
- slikta dūša (nelabums);
- veidojums krūtī.

Retāk (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)

- krūts iekaisums;
- auss aizlikums;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem (ginekomastija);
- problēmas ar krūtsgaliem;
- sāpes krūtsgalos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Alyftrek

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Alyftrek satur

- Aktīvās vielas ir deitivakaftors, tezakaftors un vanzakaftors.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg deitivakaftora, 20 mg tezakaftora un vanzakaftora kalcija dihidrātu, kas līdzvērtīgs 4 mg vanzakaftora.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg deitivakaftora, 50 mg tezakaftora un vanzakaftora kalcija dihidrātu, kas līdzvērtīgs 10 mg vanzakaftora.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: kroskarmelozes nātrija sāls (E468), hipromeloze (E464), hipromelozes acetāta sukcināts, magnija stearāts (E470b), mikrokristāliskā celuloze (E460(i)) un nātrija laurilsulfāts (E487);
- tabletes apvalks: karmīns (E120), briljantzilā FCF alumīnija laka (E133), hidroksipropilceluloze (E463), hipromeloze (E464), sarkanais dzelzs oksīds (E172), talks (E553b) un titāna dioksīds (E171).

Svarīgu informāciju par Alyftrek saturu skatīt 2. punkta beigās.

Alyftrek ārējais izskats un iepakojums

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg apvalkotā tablete ir violetas krāsas, apaļa tablete ar iespiestu uzrakstu “V4” vienā pusē un gluda otrā pusē.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg apvalkotā tablete ir violetas krāsas, kapsulas formas tablete ar iespiestu uzrakstu “V10” vienā pusē un gluda otrā pusē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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/Τηλ/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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/en>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.