

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletki powlekane
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg deutiwakaftoru (*deutivacaftorum*), 20 mg tezakaftoru (*tezacaftorum*) i 4 mg wanzakaftoru (*vanzacaftorum*) w postaci wanzakaftoru wapniowego dwuwodnego.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg deutiwakaftoru (*deutivacaftorum*), 50 mg tezakaftoru (*tezacaftorum*) i 10 mg wanzakaftoru (*vanzacaftorum*) w postaci wanzakaftoru wapniowego dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletki powlekane

Fioletowa, okrągła tabletka z wytłoczonym napisem „V4” na jednej stronie i gładka po drugiej stronie (średnica 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletki powlekane

Fioletowa tabletka w kształcie kapsułki z wytłoczonym napisem „V10” na jednej stronie i gładka po drugiej stronie (wymiary 15 mm × 7 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Alyftrek w tabletkach jest wskazany w leczeniu mukowiscydozy (ang. *cystic fibrosis*, CF) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu mukowiscydowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Alyftrek powinien być przepisywany jedynie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego mające doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta

nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności co najmniej jednej mutacji *CFTR*, która jest uznana za wrażliwą na podstawie danych klinicznych i (lub) badań *in vitro* (przy użyciu testu genotypowania) (patrz punkt 5.1). Produkt leczniczy Alyftrek należy stosować wyłącznie u osób z rozpoznaną mukowiscydozą. Rozpoznanie mukowiscydozy należy postawić na podstawie wytycznych diagnostycznych i oceny klinicznej.

Istnieje ograniczona liczba pacjentów z mukowiscydozą, u których występują mutacje niewymienione w tabeli 4, które mogą reagować na leczenie. W takich przypadkach leczenie można rozważyć, gdy lekarz uzna, że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko, i pod ścisłym nadzorem medycznym. Wyklucza to pacjentów z mukowiscydozą z dwiema mutacjami klasy I (zerowymi) (mutacje, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR), ponieważ nie oczekuje się, aby wystąpiła u nich odpowiedź na leczenie modulatorami (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

U wszystkich pacjentów zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia a następnie co roku. U pacjentów z chorobą wątroby lub zwiększoną aktywnością aminotransferaz w wywiadzie należy rozważyć częstsze monitorowanie (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych podano w tabeli 1.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 6 lat i starszych		
Wiek	Masa ciała	Dawka dobową (raz na dobę)
≥6 lat	<40 kg	Trzy tabletki zawierające 50 mg deutiwakaftoru, 20 mg tezakaftoru, 4 mg wanzakaftoru
	≥40 kg	Dwie tabletki zawierające 125 mg deutiwakaftoru, 50 mg tezakaftoru, 10 mg wanzakaftoru

Każdą dawkę należy przyjmować w całości, raz na dobę, codziennie mniej więcej o tej samej porze, z posiłkiem zawierającym tłuszcze (patrz Sposób podawania).

Pominięcie dawki

Jeśli od pominięcia dawki minęło nie więcej niż 6 godzin, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a następnego dnia kontynuować stosowanie produktu według dotychczasowego schematu.

Jeśli od pominięcia dawki minęło więcej niż 6 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, a następnego dnia kontynuować stosowanie produktu według dotychczasowego schematu.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

Podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna, werapamil) lub silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna lub klarytromycyna) dawkę należy zmniejszyć zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 2 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Tabela 2. Schemat dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A			
Wiek	Masa ciała	Umiarkowane inhibitory CYP3A	Silne inhibitory CYP3A
≥6 lat	<40 kg	Dwie tabletki zawierające 50 mg deutiwakaftoru, 20 mg tezakaftoru, 4 mg wanzakaftoru co drugi dzień	Dwie tabletki zawierające 50 mg deutiwakaftoru, 20 mg tezakaftoru, 4 mg wanzakaftoru raz w tygodniu
	≥40 kg	Jedna tabletka zawierająca 125 mg deutiwakaftoru, 50 mg tezakaftoru, 10 mg wanzakaftoru co drugi dzień	Jedna tabletka zawierająca 125 mg deutiwakaftoru, 50 mg tezakaftoru, 10 mg wanzakaftoru raz w tygodniu

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha)

Nie zaleca się dostosowywania dawki. Należy ściśle monitorować wyniki testów czynności wątroby (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha)

Nie zaleca się stosowania. Należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu tego produktu leczniczego nie jest zalecane dostosowywanie dawki. Należy ściśle monitorować wyniki badań czynnościowych wątroby (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha)

Nie należy stosować (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów chorych na mukowiscydozę z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane z badań klinicznych nie są dostępne. Produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 1 roku ze względu na wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania prowadzone na młodych szczurach z zastosowaniem tezakaftoru (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Do podania doustnego. Pacjentów chorych na mukowiscydozę należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połyknięciem, ponieważ obecnie nie ma danych klinicznych potwierdzających inne sposoby podawania.

Tabletki należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Przykładowe posiłki i przekąski zawierające tłuszcze to takie, które przygotowano z wykorzystaniem masła lub oleju, lub które zawierają jajka, ser, orzechy, pełnotłuste mleko lub mięso (patrz punkt 5.2).

W trakcie leczenia należy unikać posiłków i napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zwiększenie aktywności aminotransferaz i uszkodzenie wątroby

U pacjentów, u których wcześniej występowała lub nie występowała zaawansowana choroba wątroby zgłaszano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia przypadki niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczepienia, gdy otrzymywali oni produkt złożony zawierający eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor, który zawiera jedną taką samą (tezakaftor) i jedną podobną (iwakaftor) substancję czynną jak produkt leczniczy Alyftrek. Występowanie zwiększenia aktywności aminotransferaz obserwowano często u pacjentów chorych na mukowiscydozę i u niektórych pacjentów chorych na mukowiscydozę przyjmujących produkt zawierający deutiwakaftor (D-IVA) + tezakaftor (TEZ) + wanzakaftor (VNZ) (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA zwiększenie aktywności aminotransferaz czasami wiązało się z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej. Ocena aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) oraz stężenia bilirubiny całkowitej jest zalecana u wszystkich pacjentów chorych na mukowiscydozę przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U pacjentów chorych na mukowiscydozę, u których w przeszłości wystąpiła choroba wątroby lub zwiększona aktywność aminotransferaz należy rozważyć częstsze monitorowanie.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy kliniczne sugerujące uszkodzenie wątroby (np. żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu, niewyjaśnione nudności lub wymioty, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha lub jądłowstręt), należy przerwać leczenie i niezwłocznie oznaczyć w surowicy aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny całkowitej. W przypadku wystąpienia wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) $>5 \times \text{GGN}$ lub $>3 \times \text{GGN}$ i jednocześnie zwiększonego stężenia bilirubiny $>2 \times \text{GGN}$ należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2). Takich pacjentów należy ściśle monitorować po wznowieniu leczenia po przerwaniu.

U pacjentów chorych na mukowiscydozę z wcześniej istniejącą zaawansowaną chorobą wątroby (np. marskością wątroby, nadciśnieniem wrotnym) produkt D-IVA+TEZ+VNZ należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów należy ich ściśle monitorować po rozpoczęciu leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Pacjenci, którzy trwale lub czasowo przerwali stosowanie produktu leczniczego zawierającego tezakaftor lub iwakaftor z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu D-IVA+TEZ+VNZ u pacjentów, którzy wcześniej trwale lub czasowo przerwali leczenie produktem zawierającym tezakaftor lub iwakaftor z powodu działań niepożądanych. Należy rozważyć spodziewane korzyści i ryzyko przed zastosowaniem produktu D-IVA+TEZ+VNZ u tych pacjentów. Jeśli produkt D-IVA+TEZ+VNZ jest stosowany u tych pacjentów, należy ściśle monitorować ich stan zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z mukowiscydozą z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego D-IVA+TEZ+ VNZ należy rozważać wyłącznie w przypadku, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna, a spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. W przypadku stosowania nie jest wymagane dostosowywanie dawki.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni produktem D-IVA+TEZ+VNZ (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Depresja i inne zaburzenia psychiczne

U pacjentów leczonych produktem leczniczym D-IVA+TEZ+VNZ zgłaszano depresję i lęk. Zgłaszano przypadki zmian w zachowaniu i bezsensowności u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy zawierający eleksakaftor, tezakaftor i iwakaftor, który zawiera jedną taką samą (tezakaftor) i jedną podobną (iwakaftor) substancję czynną jak produkt leczniczy Alyftrek.

W niektórych przypadkach zgłaszano zmniejszenie nasilenia objawów po przerwaniu leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności monitorowania czy u pacjenta nie występuje obniżony nastrój, myśli samobójcze, zaburzenia snu lub nietypowe zmiany w zachowaniu oraz poinstruować ich, aby powiadomili lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Brak doświadczenia u pacjentów chorych na mukowiscydozę z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Mutacje, które prawdopodobnie nie będą wrażliwe na leczenie modulatorami

Nie oczekuje się, aby u pacjentów z genotypem składającym się z dwóch mutacji *CFTR*, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR (tj. dwie mutacje klasy I), wystąpiła odpowiedź na leczenie.

Badania kliniczne porównujące produkt złożony zawierający D-IVA+TEZ+VNZ ze skojarzeniem TEZ+IVA lub z IVA

Nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego w celu bezpośredniego porównania produktu złożonego z D-IVA+TEZ+VNZ ze skojarzeniem TEZ+IVA lub z IVA u pacjentów, u których nie występują warianty mutacji *F508del*.

Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ u pacjentów chorych na mukowiscydozę po przebytych przeszczepieniu narządu. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów po przeszczepieniu narządu. W przypadku stosowania produktu należy zapoznać się z punktem 4.5, aby uzyskać informacje na temat interakcji z często stosowanymi lekami immunosupresyjnymi.

Epizody wysypki

Częstość występowania epizodów wysypki była większa u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie można wykluczyć roli hormonalnych środków antykoncepcyjnych w występowaniu wysypki. U pacjentek z mukowiscydozą stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne, u których wystąpi wysypka, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu D-IVA+TEZ+VNZ i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu

wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ bez hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest stosowne. Jeśli nie dojdzie do nawrotu wysypki, można rozważyć wznowienie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ nie włączono wystarczającej liczby pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 65 lat i starszych, aby możliwe było sprawdzenie, czy odpowiedź u tych pacjentów różni się od obserwowanej u młodszych osób dorosłych. Zalecenia dotyczące dawkowania oparto na profilu farmakokinetycznym i wiedzy uzyskanej w badaniach z zastosowaniem produktu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru (TEZ+IVA) w skojarzeniu z iwakaftorem (IVA) oraz iwakaftoru (IVA) w monoterapii (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Induktory CYP3A

Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A spowoduje zmniejszenie ekspozycji na wanzakaftor (VNZ), tezakaftor (TEZ) i deutiwakaftor (D-IVA), co w rezultacie może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A

Ekspozycja na VNZ, TEZ i D-IVA zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku poniżej 18 lat leczonych schematami zawierającymi iwakaftor (IVA). Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów, ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem z zastosowaniem IVA. U pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku poniżej 18 lat, u których rozpoczynane jest leczenie produktem leczniczym D-IVA+TEZ+VNZ zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, ponieważ D-IVA jest deuterowanym izotopologiem IVA (patrz punkt 5.3).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na farmakokinetykę D-IVA+TEZ+VNZ

Induktory CYP3A

VNZ, TEZ i D-IVA są substratami CYP3A. VNZ i D-IVA są wrażliwymi substratami CYP3A. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji, a tym samym zmniejszenia skuteczności produktu D-IVA+TEZ+VNZ. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.4).

Przykłady umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A:

- ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) i efawirenz.

Inhibitory CYP3A

Jednoczesne stosowanie z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, zwiększało pole pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) produktu VNZ 10,5-krotnie, AUC TEZ 4,0-4,5-krotnie, a AUC D-IVA 11,1-krotnie. Dawkę D-IVA+TEZ+VNZ należy zmniejszyć w przypadku jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Przykłady silnych inhibitorów CYP3A:

- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i worykonazol
- telitromycyna i klarytromycyna.

Symulacje wskazywały, że jednoczesne podawanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A może zwiększać wartość AUC produktów VNZ, TEZ i D-IVA odpowiednio około 2,4- do 3,9-krotnie, 2,1-krotnie i 2,9- do 4,8-krotnie. Dawkę D-IVA+TEZ+VNZ należy zmniejszyć w przypadku równoczesnego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Przykłady umiarkowanych inhibitorów CYP3A:

- flukonazol
- erytromycyna
- werapamil.

Jednoczesne podawanie produktu D-IVA+TEZ+VNZ z sokiem grejpfrutowym, który zawiera jeden lub więcej składników umiarkowanie hamujących CYP3A, może zwiększać ekspozycję na VNZ, TEZ i D-IVA. W trakcie leczenia należy unikać posiłków lub napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.2).

Cyprofloksacyna

Produktu D-IVA+TEZ+VNZ nie oceniano pod kątem równoczesnego stosowania z cyprofloksacyną. Cyprofloksacyna nie miała jednak klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na TEZ lub IVA i nie jest spodziewany klinicznie istotny wpływ na ekspozycję na VNZ lub D-IVA. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas równoczesnego podawania D-IVA+TEZ+VNZ z cyprofloksacyną.

Produkty lecznicze, na których farmakokinetykę wpływają VNZ, TEZ i D-IVA

Substraty CYP2C9

D-IVA może hamować CYP2C9, z tego względu w trakcie jednoczesnego podawania produktu D-IVA+TEZ+VNZ z warfaryną zaleca się monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR). Inne produkty lecznicze, w przypadku

których może dojść do zwiększenia ekspozycji na D-IVA+TEZ+VNZ to glimepiryd i glipizyd. Należy je stosować z zachowaniem ostrożności.

Możliwość interakcji z transporterami

Nie oceniano jednoczesnego stosowania produktu D-IVA+TEZ+VNZ z substratami glikoproteiny P (ang. *P-glycoprotein*, P-gp). Jednoczesne podawanie tezakaftoru z iwakaftorem (TEZ+IVA) z digoksyną, wrażliwym substratem P-gp, zwiększało jednak wartość AUC digoksyny 1,3-krotnie. Podawanie D-IVA+TEZ+VNZ może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na produkty lecznicze, które są wrażliwymi substratami P-gp, co może nasilać lub wydłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. W czasie jednoczesnego stosowania z digoksyną lub innymi substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus, należy zachować ostrożność i prowadzić odpowiednie monitorowanie.

Na podstawie danych *in vitro* produkty VNZ, TEZ i D-IVA mają niski potencjał hamowania polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. *organic anion transport polypeptide*, OATP1B1) w klinicznie istotnych stężeniach. D-IVA ma podobny potencjał hamowania OATP1B1 jak IVA *in vitro*. Jednoczesne podawanie TEZ+IVA z pitawastatyną, substratem OATP1B1, nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na pitawastatynę.

Substraty białka oporności raka piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)

VNZ i D-IVA są inhibitorami białka BCRP warunkach *in vitro*. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ z substratami BCRP może zwiększać ekspozycję na te substraty; nie zostało to jednak zbadane klinicznie. W przypadku jednoczesnego podawania z substratami BCRP należy zachować ostrożność i prowadzić odpowiednie monitorowanie.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Nie oceniano jednoczesnego stosowania produktu D-IVA+TEZ+VNZ z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. TEZ w skojarzeniu z IVA oraz IVA w monoterapii badano z etynyloestradiolem/noretynndronem i stwierdzono, że produkty te nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na doustne środki antykoncepcyjne. VNZ, TEZ i D-IVA mają niski potencjał indukowania lub hamowania CYP3A *in vitro*. Nie przewiduje się, aby produkt D-IVA+TEZ+VNZ miał wpływ na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 wyników ciąży) dotyczące stosowania D-IVA+TEZ+VNZ u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Alyftrek w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane wskazują, że TEZ przenika do mleka ludzkiego i określono jego ilości w osoczu noworodków/dzieci karmionych piersią przez kobiety, które przyjmowały ten produkt leczniczy. VNZ przenika do mleka karmiących samic szczurów. Nie oceniano wpływu D-IVA, jednak ograniczone dane wskazują, że IVA przenika do mleka ludzkiego i określono jego ilości w osoczu noworodków/dzieci karmionych piersią przez kobiety, które przyjmowały ten produkt leczniczy.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie/nie podawać produktu Alyftrek, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu VNZ, TEZ i D-IVA na płodność u ludzi. Nie oceniano wpływu D-IVA na płodność u szczurów; IVA miał jednak wpływ na płodność u samic i samców szczurów. Produkty VNZ i TEZ nie miały wpływu na płodność ani wskaźniki wydajności reprodukcyjnej u samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy D-IVA+TEZ+VNZ wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano przypadki zawrotów głowy u pacjentów chorych na mukowiscydozę otrzymujących TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA, a także IVA w monoterapii (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których wystąpiły zawroty głowy, należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych leczonych produktem Alyftrek obejmują ból głowy (15,8%) i biegunka (12,1%). Częstość przerywania leczenia w badaniach klinicznych z powodu działań niepożądanych wynosi 3,8%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (1,5%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (1,3%).

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły podczas stosowaniu produktu Alyftrek to zwiększenie aktywności ALAT (0,4%) oraz zwiększenie aktywności AspAT (0,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 3 przedstawia działania niepożądane obserwowane podczas stosowania D-IVA+TEZ+VNZ, TEZ+IVA w skojarzeniu z IVA oraz IVA w monoterapii. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Działania niepożądane produktów leczniczych według preferowanego terminu, częstotliwości i częstości występowania		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bardzo często
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	bardzo często
	Grypa*	bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia psychiczne	Depresja*	często
	Lęk*	często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	bardzo często
	Zawroty głowy	bardzo często

Tabela 3. Działania niepożądane produktów leczniczych według preferowanego terminu, częstotliwości i częstości występowania		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha	często
	Uczucie dyskomfortu w uchu	często
	Szumy uszne	często
	Przekrwienie błony bębenkowej	często
	Zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność przewodu słuchowego	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła	bardzo często
	Niedrożność nosa	bardzo często
	Niedrożność zatok	często
	Zaczerwienienie gardła	często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	bardzo często
	Biegunka*	bardzo często
	Nudności	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*	często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmiana guzkowata w piersi	często
	Zapalenie piersi	niezbyt często
	Ginekomastia	niezbyt często
	Zaburzenia w obrębie brodawki sutkowej	niezbyt często
	Ból w obrębie brodawki sutkowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Obecność bakterii w płwocinie	bardzo często
	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi*	często

*Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego deutiwakaftor+tezakaftor+wanzakaftor.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W badaniach 121-102 i 121-103 częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) $>8 \times \text{GGN}$, $>5 \times \text{GGN}$ lub $>3 \times \text{GGN}$ wynosiła odpowiednio 1,3%, 2,5% i 6,0% w przypadku stosowania produktu D-IVA+TEZ+VNZ. Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności aminotransferaz wynosiła 9,0% w przypadku stosowania produktu D-IVA+TEZ+VNZ. Spośród uczestników leczonych produktem D-IVA+TEZ+VNZ 1,5% przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz.

W badaniu 121-105, grupa B1, u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku od 6 do poniżej 12 lat częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) $>8 \times \text{GGN}$, $>5 \times \text{GGN}$ i $>3 \times \text{GGN}$ wynosiła odpowiednio 0%, 1,3% i 3,8%.

Epizody wysypki

W badaniach 121-102 i 121-103 częstość występowania epizodów wysypki (tj. wysypki i wysypki świądowej) wynosiła 11,0% w przypadku stosowania produktu D-IVA+TEZ+VNZ. Nasilenie

epizodów wysypki było zasadniczo łagodne lub umiarkowane. Częstość występowania epizodów wysypki wynosiła 9,4% u mężczyzn i 13,0% u kobiet (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej

W badaniach 121-102 i 121-103 częstość występowania maksymalnej aktywności kinazy fosfokreatynowej $>5 \times \text{GGN}$ wynosiła 7,9% w przypadku stosowania produktu D-IVA+TEZ+VNZ. Spośród uczestników leczonych produktem D-IVA+TEZ+VNZ 0,2% przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności kinazy fosfokreatynowej.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu D-IVA+TEZ+VNZ w badaniu 121-105, grupa B1, oceniano u 78 pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku od 6 do poniżej 12 lat. Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu D-IVA+TEZ+VNZ w badaniu 121-102 i badaniu 121-103 oceniano u 67 pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku od 12 do poniżej 18 lat. Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny u dzieci i młodzieży i jest także zgodny z profilem u dorosłych pacjentów.

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W badaniu 121-105, grupa B1, u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku od 6 do poniżej 12 lat, częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) $>8 \times \text{GGN}$, $>5 \times \text{GGN}$ i $>3 \times \text{GGN}$ wynosiła odpowiednio 0,0%, 1,3% i 3,8%. U żadnego z pacjentów leczonych produktem Alyftrek nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $>3 \times \text{GGN}$ związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>2 \times \text{GGN}$ i żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Wysypka

W badaniu 121-105 z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat u 4 pacjentów (5,1%) wystąpił co najmniej 1 epizod wysypki. Wysypki miały łagodny przebieg. Wysypki te nie doprowadziły do trwałego lub czasowego przerwania leczenia.

Zmętnienie soczewki

W badaniu 121-105 z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat u jednego pacjenta (1,3%) chorego na mukowiscydozę wystąpiło działanie niepożądane w postaci zmętnienia soczewki.

Inne szczególne grupy pacjentów

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu D-IVA+TEZ+VNZ był zasadniczo podobny w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym analizowanych według wieku, płci, początkowej procentowej wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) oraz regionów geograficznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Alyftrek. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie parametrów czynności życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC: R07AX33

Mechanizm działania

VNZ i TEZ są korektorami CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne, ułatwiając przetwarzanie i transport wybranych zmutowanych form CFTR (w tym *F508del*-CFTR) w celu zwiększenia ilości białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. D-IVA zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia kanału (lub bramkowania) białka CFTR na powierzchni komórki.

Wynikiem skojarzonego działania VNZ, TEZ i D-IVA jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności CFTR mierzonej zarówno *in vitro* na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem CFTR, jak i na podstawie stężenia jonów chlorkowych w pocie u pacjentów chorych na mukowiscydozę.

Badanie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem CFTR w komórkach tarczycy szczura Fischera (ang. *Fischer rat thyroid*, FRT) z ekspresją zmutowanego CFTR

Odpowiedź transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem zmutowanego białka CFTR na D-IVA+TEZ+VNZ została określona w badaniach elektrofizjologicznych w komorze Ussinga przy użyciu panelu linii komórek FRT transfekowanych indywidualnymi mutacjami *CFTR*. Produkt D-IVA+TEZ+VNZ zwiększał transport chlorków w komórkach FRT z ekspresją wybranych mutacji *CFTR*.

Próg odpowiedzi transportu chlorków za pośrednictwem CFTR *in vitro* został określony jako wzrost netto o co najmniej 10% normy w stosunku do wartości początkowej, ponieważ jest on predykcyjny dla przewidzenia odpowiedzi klinicznej lub taka możliwość istnieje w uzasadnionym stopniu. W przypadku poszczególnych mutacji wielkość zmiany netto w stosunku do wartości początkowej w transporcie jonów chlorkowych za pośrednictwem CFTR *in vitro* nie koreluje z wielkością odpowiedzi klinicznej.

W mukowiscydozie obecność jednej mutacji *CFTR* wrażliwej na produkt D-IVA+TEZ+VNZ w oparciu o dane *in vitro* w komórkach FRT prawdopodobnie wywoła odpowiedź kliniczną.

Tabela 4 zawiera listę mutacji *CFTR* objętych wskazaniem do leczenia produktem Alyftrek. Występowanie mutacji *CFTR* wymienionych w tej tabeli nie powinno być stosowane zamiast rozpoznania mukowiscydozy ani jako jedyny wyznacznik do celów przepisywania leku.

Tabela 4. Mutacje *CFTR* uznane za wrażliwe na D-IVA+TEZ+VNZ na podstawie danych klinicznych i (lub) danych *in vitro*

1140-1151dup	E116Q	H147del	N1088D	S1118F
1461insGAT	E1221V	H147P	N1195T	S1159F*
1507_1515del9	E1228K	H199Q	N1303I	S1159P [#]
2055del9	E1409K	H199R	N1303K [¶]	S1188L
2183A→G	E1433K	H199Y	N186K	S1251N*
2789+5G→A [†]		H609L	N187K	

Tabela 4. Mutacje *CFTR* uznane za wrażliwe na D-IVA+TEZ+VNZ na podstawie danych klinicznych i (lub) danych *in vitro*

2851A/G	E193K [#]	H609R	N396Y	S1255P
293A→G	E217G	H620P	N418S	S13F
3007del6	E264V	H620Q	N900K	S13P
3131del15	E282D	H939R [#]	P1013H	S158N
3132T→G	E292K	H939R;H949L [‡]	P1013L	S182R
3141del9	E384K	H954P	P1021L	S18I
3143del9	E403D [#]	I1023R	P1021T	S18N
314del9	E474K	I105N	P111L	S308P
3195del6	E527G	I1139V [#]	P1372T	S341P
3199del6	E56K [#]	I1203V	P140S	S364P
3272-26A→G [†]	E588V [#]	I1234L	P205S [#]	S434P
3331del6	E60K [#]	I1234Vdel6aa	P439S	S492F
3410T→C	E822K [#]	I125T	P499A	S50P
3523A→G	E831X [†]	I1269N [#]	P574H	S519G
3601A→C	E92K [#]	I1366N [#]	P5L [#]	S531P
3761T→G	F1016S [#]	I1366T	P67L [#]	S549I
3791C/T	F1052V [#]	I1398S	P750L	S549N*
3849+10kbC→T [†]	F1074L [#]	I148L	P798S	S549R*
3850G→A	F1078S [#]	I148N	P988R	S557F
3978G→C	F1099L [#]	I148T;H609R [‡]	P99L	S589I
4193T→G	F1107L	I175V [#]	Q1012P	S589N [#]
546insCTA [#]	F1191V [#]	I331N	Q1100P	S624R
548insTAC	F200I	I336K*	Q1209P	S686Y
711+3A→G [†]	F311del [#]	I336L	Q1291H	S737F [#]
A1006E [#]	F311L [#]	I444S	Q1291R [#]	S821G
A1025D	F312del	I497S	Q1313K	S898R
A1067P	F433L	I502T*	Q1352H	S912L [#]
A1067T [#]	F508C;S1251N ^{‡#}	I506L	Q151K	S912L;G1244V [‡]
A1067V	F508del*	I506T	Q179K	S912T
A107G	F508del;R1438W [‡]	I506V	Q237E [#]	S945L*
A1081V	F575Y [#]	I506V;D1168G [‡]	Q237H [#]	S955P
A1087P	F587I	I521S	Q237P	S977F [#]
A120T [#]	F587L	I530N	Q30P	S977F;R1438W [‡]
A1319E	F587L	I556V	Q359K/T360K [‡]	T1036N [#]
A1374D	F693L(TTG)	I586V	Q359R [#]	T1057R
A141D	F87L	I601F [#]	Q372H	T1086A
A1466S	F932S	I601T	Q452P	T1086I
A155P	G1047D	I618N [#]	Q493L	T1246I
A234D [#]	G1047R	I618T	Q493R	T1299I
A234V	G1061R	I86M	Q552P	T1299K
A238V	G1069R [#]	I980K [#]	Q98P	T164P
A309D	G1123R	K1060T [#]	Q98R [#]	T338I [#]
A349V [#]	G1173S	K162E	R1048G	T351I
A357T	G1237V	K464E	R1066C	T351S
A455E*	G1244E*	K464N	R1066G	T351S;R851L [‡]
A455V	G1244R	K522E	R1066H*	T388M
A457T	G1247R	K522Q	R1066L	T465I
A462P	G1249E	K951E	R1066M	T465N
A46D	G1249R [#]	L1011S	R1070P	T501A
A534E	G1265V	L102R	R1070Q [#]	T582S
A554E [#]	G126D [#]	L102R;F1016S [‡]	R1070W [#]	T604I
A559T	G1298V	L1065P	R1162Q	T908N
A559V	G1349D [#]	L1065R	R117C	T990I
A561E	G149R	L1077P*	R117C;G576A;R668C [‡]	V1008D
A566D	G149R;G576A;R668	L1227S	R117G [#]	V1010D
A613T	C [‡]	L1324P [#]	R117H	V1153E [#]
A62P	G178E [#]	L1335P [#]	R117L [#]	V11I
A72D	G178R [#]	L137P	R117L;L997F [‡]	V1240G [#]
A872E	G194R [#]	L137R	R117P [#]	
c.1367_1369dupTTG	G194V [#]			

Tabela 4. Mutacje *CFTR* uznane za wrażliwe na D-IVA+TEZ+VNZ na podstawie danych klinicznych i (lub) danych *in vitro*

C225R	G213E	L1388P	R1239S	V1293G [#]
C491R	G213E;R668C [‡]	L1480P [#]	R1283G	V1293I
C590Y	G213V	L159S	R1283M [#]	V1415F
C866Y	G226R	L15P [#]	R1283S [#]	V201M [#]
D110E [#]	G239R	L15P;L1253F [‡]	R1438W	V232A
D110H [#]	G253R	L165S	R248K	V232D [#]
D110N	G27E	L167R	R258G [#]	V317A
D1152A	G27R	L206W [*]	R297Q	V322M
D1152H [*]	G314E [#]	L210P	R31L [#]	V392G
D1270N [#]	G314R	L293P	R334L ^{##}	V456A
D1270Y	G424S	L327P	R334Q [#]	V456F
D1312G	G437D	L32P	R347H [#]	V520F
D1377H	G451V	L333F	R347L [#]	V520I
D1445N	G461R	L333H	R347P [*]	V562I;A1006E [‡]
D192G [#]	G461V	L346P [#]	R352Q [*]	V562L
D192N	G463V	L441P	R352W [#]	V591A
D373N	G480C	L453S	R516G	V603F
D426N	G480D	L467F	R516S	V920L
D443Y [#]	G480S	L558F	R553Q [#]	V920M
D443Y;G576A;R668C ^{‡#}	G500D	L594P	R555G	V93D
	G545R	L610S	R555S	W1098C [*]
	G551A	L619S	R560S	W1282G
D513G	G551D [*]	L633P	R560T	W1282R [*]
D529G	G551R	L636P	R600S	W202C
D565G	G551S [#]	L88S	R709Q	W361R
D567N	G576A;R668C ^{‡#}	L927P	R74Q [#]	W496R
D572N	G576A;S1359Y [‡]	L967F;L1096R [‡]	R74Q;R297Q [‡]	Y1014C [#]
D579G [#]	G622D [#]	L973F	R74Q;V201M;D1270N [‡]	Y1032C [#]
D58H	G622V	M1101K [*]	‡	Y1032N
D58V	G628A	M1101R	R74W [#]	Y1073C
D614G [#]	G628R	M1137R	R74W;D1270N ^{‡#}	Y1092H
D651H	G85E [*]	M1137V	R74W;R1070W;D1270N [‡]	Y109C
D651N	G85V	M1210K	N [‡]	Y109H
D806G	G91R	M150K	R74W;S945L [‡]	Y109N [#]
D924N [#]	G930E	M150R	R74W;V201M ^{‡#}	Y122C
D979A	G970D [#]	M152L	R74W;V201M;D1270N ^{‡#}	Y1381H
D979V	G970S	M152V [#]	N ^{‡#}	Y161C
D985H	G970V	M265R [#]	R74W;V201M;L997F [‡]	Y161D
D985Y	H1054D [*]	M348K	R751L [#]	Y161S [#]
D993A	H1079P	M394L	R75L	Y301C
D993G	H1085P	M469V	R75Q;L1065P [‡]	Y517C
D993Y	H1085R	M498I	R75Q;N1088D [‡]	Y563N [*]
E1104K	H1375N	M952I [#]	R75Q;S549N [‡]	Y569C
E1104V	H1375P [#]	M952T [#]	R792G [#]	Y89C
E1126K	H139L	M961L	R792Q	Y913C
E116K [#]	H139R		R810G	Y913S
	H146R		R851L	Y919C
			R933G [#]	
			S1045Y	
			S108F	

Istnieją pacjenci z mukowiscydozą, u których występują dwie rzadkie mutacje *CFTR* inne niż *F508del*, których nie wymieniono w tabeli 4. Pod warunkiem, że u takich pacjentów nie występują dwie mutacje klasy I (zerowe) (mutacje, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR) (patrz punkt 4.1), może u nich wystąpić odpowiedź na leczenie. W takich przypadkach można rozważyć podawanie produktu Alyftrek, gdy lekarz uzna, że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Indywidualne rozpoznanie mukowiscydozy powinno opierać się na wytycznych diagnostycznych i ocenie klinicznej, ponieważ u pacjentów z tym samym genotypem występuje znaczna zmienność

Tabela 4. Mutacje *CFTR* uznane za wrażliwe na D-IVA+TEZ+VNZ na podstawie danych klinicznych i (lub) danych *in vitro*

fenotypu.

* Mutacje potwierdzone danymi klinicznymi.

† Niekanoniczne mutacje splicingowe, w przypadku których skuteczność jest ekstrapolowana z danych klinicznych dotyczących innych modulatorów *CFTR*, ponieważ tych mutacji nie da się badać przy pomocy testu FRT.

‡ Mutacje kompleksowe/złożone, w których pojedynczy allel genu *CFTR* ma wiele mutacji; istnieją one niezależnie od obecności mutacji w drugim allelu.

¶ Mutację N1303K ekstrapolowano z danych klinicznych uzyskanych przy zastosowaniu produktu IVA+TEZ+ELX w skojarzeniu z IVA i potwierdzono danymi z badania nabłonka oskrzeli ludzkich (ang. *human bronchial epithelium*, HBE).

Mutacje ekstrapolowano z danych uzyskanych przy zastosowaniu produktu TEZ+IVA lub IVA w monoterapii na podstawie testu FRT, którego dodatni wynik wskazuje na odpowiedź kliniczną.

Niezaznaczone mutacje są uwzględniane na podstawie testu FRT, którego dodatni wynik wskazuje na odpowiedź kliniczną przy zastosowaniu produktu D-IVA+TEZ+VNZ.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na stężenie jonów chlorkowych w pocie

W badaniu 121-102 (pacjenci chorzy na mukowiscydozę heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i z mutacją w genie *CFTR*, przewidującą brak wytwarzania białka *CFTR* lub obecność białka *CFTR*, które nie transportuje chlorków i nie reaguje na inne modulatory *CFTR* (IVA i TEZ+IVA) *in vitro*) różnica w leczeniu produktem D-IVA+TEZ+VNZ w porównaniu z IVA+TEZ+ELX pod względem średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od wartości początkowej do 24. tygodnia wynosiła -8,4 mmol/l (95% CI: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

W badaniu 121-103 (pacjenci chorzy na mukowiscydozę homozygotyczni pod względem mutacji *F508del*, heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i z mutacją bramkowania lub funkcji resztkowej lub co najmniej jedną mutacją wrażliwą na IVA+TEZ+ELX bez mutacji *F508del*) różnica w leczeniu produktem D-IVA+TEZ+VNZ w porównaniu z IVA+TEZ+ELX pod względem średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od wartości początkowej do 24. tygodnia wynosiła -2,8 mmol/l (95% CI: -4,7; -0,9; $P = 0,0034$).

W badaniu 121-105, grupa B1 (pacjenci chorzy na mukowiscydozę w wieku od 6 do poniżej 12 lat z co najmniej jedną mutacją wrażliwą na IVA+TEZ+ELX), średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od wartości początkowej do 24. tygodnia wynosiła -8,6 mmol/l (95% CI: -11,0; -6,3).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Wpływ na odstęp QT

Przy ekspozycji odpowiadającej do 6 razy większej od obserwowanej przy maksymalnej zalecanej dawce produktu leczniczego VNZ i dawkach do 3 razy większych od maksymalnych zalecanych dawek produktów TEZ i D-IVA odstęp QT/QTc u zdrowych osób nie uległ wydłużeniu w stopniu klinicznie istotnym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych oceniano w dwóch, randomizowanych badaniach fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych produktem IVA+TEZ+ELX (badania 121-102 i 121-103). Profil farmakokinetyczny, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu

D-IVA+TEZ+VNZ u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku od 6 do poniżej 12 lat są poparte dowodami z badań produktu D-IVA+TEZ+VNZ u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych (badania 121-102 i 121-103) oraz dodatkowymi danymi z otwartego badania fazy III (badanie 121-105, grupa B1).

Badania 121-102 i 121-103

Badanie 121-102 było trwającym 52 tygodnie, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym produktem IVA+TEZ+ELX z udziałem pacjentów chorych na mukowiscydozę, heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i z mutacją w genie *CFTR* przewidującą brak wytwarzania białka CFTR lub obecność białka CFTR, które nie transportuje chlorków i nie reaguje na inne modulatory CFTR (IVA i TEZ+IVA) *in vitro*. Łącznie 398 pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych otrzymywało produkt IVA+TEZ+ELX w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym, a następnie zostało zrandomizowanych do otrzymywania produktu D-IVA+TEZ+VNZ lub IVA+TEZ+ELX w 52-tygodniowym okresie leczenia. Średni wiek wynosił 30,8 roku (zakres 12,2–71,6 lat; 14,3% w wieku poniżej 18 lat), a 41% stanowiły kobiety i 59% mężczyźni. Po 4 tygodniach okresu wprowadzającego średnia wartość ppFEV₁ na początku badania wynosiła 67,1 punktu procentowego (zakres: 28,0–108,6), średni wynik według zrewidowanego kwestionariusza jakości życia w mukowiscydozie z domeną objawów ze strony układu oddechowego (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised [respiratory domain]*, CFQ-R RD) na początku badania wynosił 84,4 (zakres: 22,2–100), a średnia wartość stężenia jonów chlorkowych w pocie na początku badania wynosiła 53,9 mmol/l (zakres: 10,0 mmol/l–113,5 mmol/l).

Badanie 121-103 było trwającym 52 tygodnie, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym produktem IVA+TEZ+ELX z udziałem pacjentów chorych na mukowiscydozę, u których występował jeden z następujących genotypów: homozygotyczny pod względem mutacji *F508del*, heterozygotyczny pod względem mutacji *F508del* i mutacja bramkowania lub funkcji resztkowej lub co najmniej jedna mutacja wrażliwa na IVA+TEZ+ELX bez mutacji *F508del*. Łącznie 573 pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych otrzymywało IVA+TEZ+ELX w 4-tygodniowym okresie wprowadzającym, a następnie zostało zrandomizowanych do otrzymywania produktu D-IVA+TEZ+VNZ lub IVA+TEZ+ELX w 52-tygodniowym okresie leczenia. Średni wiek wynosił 33,7 roku (zakres 12,2–71,2 lat; 13,8% w wieku poniżej 18 lat), a 48,9% stanowiły kobiety i 51,1% mężczyźni. Po 4-tygodniowym okresie wprowadzającym średnia wartość ppFEV₁ na początku badania wynosiła 66,8 punktu procentowego (zakres: 36,4–112,5), średni wynik według kwestionariusza CFQ-R RD na początku badania wynosił 85,7 (zakres 27,8–100), a średnia wartość stężenia jonów chlorkowych w pocie na początku badania wynosiła 42,8 mmol/l (zakres: 10,0–113,3 mmol/l).

W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy zastosowano do oceny równoważności w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany ppFEV₁ od wartości początkowej do 24. tygodnia. Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy zastosowano do oceny wyższości w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od wartości początkowej do 24. tygodnia.

Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności w badaniach 121-102 i 121-103 zestawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Analiza skuteczności w badaniach 121-102 i 121-103					
Analiza*	Statystyka	Badanie 121-102		Badanie 121-103	
		D-IVA+TEZ+VNZ N = 196	IVA+TEZ+ELX N = 202	D-IVA+TEZ+VNZ N = 284	IVA+TEZ+ELX N = 289
Pierwszorzędowy					
Początkowa wartość ppFEV ₁	Średnia (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Bezwzględna	n	187	193	268	276

Tabela 5. Analiza skuteczności w badaniach 121-102 i 121-103

Analiza *	Statystyka	Badanie 121-102		Badanie 121-103	
		D-IVA+TEZ+VNZ N = 196	IVA+TEZ+ELX N = 202	D-IVA+TEZ+VNZ N = 284	IVA+TEZ+ELX N = 289
zmiana wartości ppFEV ₁ od początku badania do tygodnia 24. łącznie (punkty procentowe)	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS); (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Średnia różnica obliczona metodą LS; 95% CI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	Wartość p (jednostronna) dla równoważności [†]	<0,0001		<0,0001	
Najważniejsze drugorzędowe					
Początkowe stężenie jonów chlorkowych w pocie (mmol/l)	Średnia (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. łącznie (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Średnia różnica obliczona metodą LS; 95% CI	-8,4 (-10,5, -6,3)		-2,8 (-4,7, -0,9)	
	Wartość p (dwustronna)	<0,0001		0,0034	
Pozostałe drugorzędowe §					
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc do 52. tygodnia	Liczba zdarzeń	67	90	86	79
	Liczba zdarzeń na rok	0,32	0,42	0,29	0,26
	Różnica w liczbie zdarzeń, 95% CI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Bezwzględna zmiana w wynikach kwestionariusza CFQ-R RD do 24. tygodnia (punkty)	n	186	192	268	270
	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Średnia różnica obliczona metodą LS; 95% CI	2,3 (-0,6, 5,2)		-0,1 (-2,3, 2,1)	
ppFEV ₁ : procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); CI: przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); SD: odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>); SE: błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>); CFQ-R RD: zrewidowany kwestionariusz jakości życia w mukowiscydozie z domeną objawów ze strony układu oddechowego (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised [respiratory domain]</i>); SwCl: jony chlorkowe w pocie (ang. <i>sweat chloride</i>); Uwaga: przeprowadzone analizy obejmowały pełną populację pacjentów (ang. <i>Full Analysis Set</i> , FAS). FAS zdefiniowano jako wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których występuje zamierzona mutacja w allelu CFTR i którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego.					
* Przeprowadzono 4-tygodniowy okres wprowadzający, w którym stosowano produkt IVA+TEZ+ELX w celu ustalenia wartości początkowych po rozpoczęciu leczenia.					
† Wstępnie określony margines równoważności wynosił -3,0 punktu procentowego.					
§ Bez uwzględnienia wielokrotności.					

W badaniach 121-102 i 121-103 średnia bezwzględna zmiana w ppFEV₁ od początku badania i bezwzględna zmiana w stężeniu jonów chlorkowych w pocie od początku badania do 24. tygodnia utrzymywała się do 52. tygodnia.

Badanie 121-105

Badanie 121-105 było otwartym-badaniem z udziałem pacjentów chorych na mukowiscydozę z co najmniej jedną mutacją wrażliwą na IVA+TEZ+ELX. W kohorcie B1 oceniano bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność produktu D-IVA+TEZ+VNZ u łącznie 78 pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku od 6 do poniżej 12 lat (średni wiek 9,1 roku [zakres 6,2 do 12,0 roku], z czego 43,6% było płci żeńskiej, a 56,4% – płci męskiej) w 24-tygodniowym okresie leczenia. W kohorcie B1 wszyscy uczestnicy przyjmowali produkt IVA+TEZ+ELX na początku badania. Średnia wartość ppFEV₁ na początku badania w przypadku IVA+TEZ+ELX wynosiła 99,7 punktu procentowego (zakres: 29,3-146,0), średni wynik CFQ-R RD na początku badania w przypadku IVA+TEZ+ELX wynosił 84,8 (zakres 16,7-100), a średnie stężenie jonów chlorkowych w pocie na początku badania w przypadku IVA+TEZ+ELX wynosiło 40,4 mmol/l (zakres: 11,5 mmol/l-109,5 mmol/l).

W badaniu 121-105, grupa B1, pierwszorzędownymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo stosowania i tolerancja. Punkty końcowe skuteczności obejmowały bezwzględną zmianę ppFEV₁, bezwzględną zmianę stężenia jonów chlorkowych w pocie, bezwzględną zmianę wyniku domeny objawów ze strony układu oddechowego CFQ-R i liczbę zaostrzeń płucnych do 24. tygodnia.

Wyniki dotyczące skuteczności zestawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Analiza skuteczności, badanie 121-105 (grupa B1)		
Analiza	Statystyka	D-IVA+TEZ+VNZ N = 78
Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności		
Początkowa wartość ppFEV ₁	Średnia (SD)	99,7 (15,1)
Początkowe stężenie jonów chlorkowych w pocie	Średnia (SD)	40,4 (20,9)
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV ₁ od początku badania do 24. tygodnia (punkty procentowe)	Średnia LS (95% CI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do 24. tygodnia (mmol/l)	Średnia LS (95% CI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Bezwzględna zmiana wartości wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R RD od początku badania do 24. tygodnia (punkty)	Średnia LS (95% CI)	3,9 (1,5; 6,3)
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc w okresie do 24. tygodnia	Liczba zdarzeń na rok	0,15
CI: przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); ppFEV ₁ : procentowa wartość należąca natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); SD: odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>); CFQ-R: zrewidowany kwestionariusz jakości życia w mukowiscydozie (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i>)		

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mukowiscydozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka produktów VNZ, TEZ i D-IVA u zdrowych osób dorosłych oraz u pacjentów chorych na mukowiscydozę jest podobna. Po rozpoczęciu podawania produktu D-IVA+TEZ+VNZ raz na dobę stężenie w osoczu osiąga stan stacjonarny w ciągu 20 dni w przypadku VNZ, w ciągu 8 dni w przypadku TEZ i w ciągu 8 dni w przypadku D-IVA.

Po osiągnięciu stanu stacjonarnego w wyniku podawania produktu D-IVA+TEZ+VNZ współczynnik kumulacji w oparciu o wartość AUC wynosi w przybliżeniu 6,09 w przypadku VNZ, 1,92 w przypadku TEZ i 1,74 w przypadku D-IVA. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne produktu D-IVA+TEZ+VNZ w stanie stacjonarnym u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Średnie wartości (SD) parametrów farmakokinetycznych produktów leczniczych VNZ, TEZ i D-IVA w stanie stacjonarnym u pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 12 lat i starszych			
Dawka	Substancja czynna	C_{max} (mcg/ml)	AUC_{0-24h} (mcg·h/ml)
D-IVA 250 mg +TEZ 100 mg + VNZ 20 mg	VNZ	0,812 (0,344)	18,6 (8,08)
	TEZ	6,77 (1,24)	89,5 (28,0)
	D-IVA	2,33 (0,637)	39,0 (15,3)
SD: odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>); C _{max} : zaobserwowane stężenie maksymalne (ang. <i>maximum observed concentration</i>); AUC _{0-24h} : pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu (ang. <i>area under the concentration versus time curve</i>)			

Wchłanianie

Wchłanianie VNZ, TEZ i D-IVA charakteryzuje mediana (zakres) czasu do stężenia maksymalnego (t_{max}) wynosząca odpowiednio około 7,80 godziny (od 3,70 do 11,9 godziny), 1,60 godziny (1,40 do 1,70 godziny) i 3,7 godziny (2,7 do 11,4 godziny).

Ekspozycja na VNZ (AUC) zwiększa się w przybliżeniu 4 do 6-krotnie w przypadku podawania razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze w porównaniu z podawaniem na czczo. Ekspozycja na D-IVA zwiększa się w przybliżeniu 3 do 4-krotnie w przypadku podawania razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze w porównaniu z podawaniem na czczo, natomiast ekspozycja na TEZ nie zależy od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

VNZ i D-IVA wiążą się z białkami osocza w >99%, głównie z albuminą i alfa-1-kwaśną glikoproteiną. TEZ wiąże się z białkami osocza w około 99%, głównie z albuminą.

Po doustnym podaniu produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ średnia (SD) wartość pozornej objętości dystrybucji VNZ, TEZ i D-IVA wynosiła odpowiednio 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) i 157 l (47,3). W przypadku VNZ, TEZ i D-IVA nie obserwuje się preferencyjnego przenikania do ludzkich erytrocytów.

Metabolizm

VNZ jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi, głównie przez CYP3A4/5. VNZ nie ma głównych metabolitów obecnych w krążeniu.

TEZ jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi, głównie przez CYP3A4/5. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg TEZ znakowanego izotopem ¹⁴C zdrowym uczestnikom płci męskiej związki M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ były trzema głównymi metabolitami TEZ obecnymi w krążeniu u ludzi. M1-TEZ ma podobną moc działania do TEZ i jest uważany za farmakologicznie czynny. M2-

TEZ jest znacznie mniej farmakologicznie czynny niż TEZ lub M1-TEZ, a M5-TEZ nie jest uważany za farmakologicznie czynny. Inny, mniej istotny metabolit obecny w krążeniu, M3-TEZ, powstaje w wyniku bezpośredniej glukuronidacji TEZ.

D-IVA jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5, tworząc dwa główne krążące metabolity, M1-D-IVA i M6-D-IVA. M1-D-IVA ma około jedną piątą mocy D-IVA i jest uważany za farmakologicznie czynny. M6-D-IVA nie jest uważany za farmakologicznie czynny.

Eliminacja

Po podaniu doustnym produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ średnia (SD) wartość pozornego klirensu VNZ, TEZ i D-IVA wynosiła odpowiednio 1,18 (0,455) l/h, 0,937 (0,338) l/h i 6,52 (2,77) l/h. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie końcowej VNZ, TEZ i D-IVA po podaniu produktu złożonego D-IVA+TEZ+VNZ o stałej dawce w postaci tabletek wynosi odpowiednio około 54,0 (10,1) godziny, 92,4 (23,1) godziny i 17,3 (2,67) godziny. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej średnia (SD) efektywnego okresu półtrwania VNZ, TEZ i D-IVA po podaniu produktu złożonego D-IVA+TEZ+VNZ w stałej dawce w postaci tabletek wynosi u pacjentów chorych na mukowiscydozę odpowiednio około 92,8 (30,2) godziny, 22,5 (5,85) godziny i 19,2 (8,71) godziny.

Wydalenie

Po podaniu doustnym VNZ znakowanego izotopem ^{14}C w monoterapii większość czynnika radioaktywnego (91,6%) została wydalona z kałem, głównie w postaci metabolitów.

Po podaniu doustnym TEZ znakowanego izotopem ^{14}C w monoterapii większość dawki (72%) została wydalona z kałem (w postaci niezmienionej lub jako M2-TEZ), a około 14% z moczem (głównie jako M2-TEZ), co dało średni całkowity odzysk wynoszący 86% w czasie do 26 dni po podaniu dawki.

Dane przedkliniczne wskazują, że większość D-IVA znakowanego izotopem ^{14}C jest wydalana z kałem. Głównymi wydalanymi metabolitami D-IVA były M1-D-IVA i M6-D-IVA. Oczekuje się, że wydalanie D-IVA u ludzi będzie podobne do wydalania IVA, na podstawie podobnej struktury (izotopolog deuterowany) i danych nieklinicznych.

Po podaniu doustnym IVA znakowanego izotopem ^{14}C w monoterapii większość dawki IVA (87,8%) została wydalona z kałem po przemianie metabolicznej. Wyeliminowanie IVA i jego metabolitów z moczem było minimalne (tylko 6,6% IVA zostało odzyskane z moczem).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających stosowanie produktu D-IVA+TEZ+VNZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). Po podaniu pojedynczej dawki produktu D-IVA+TEZ+VNZ u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby całkowita ekspozycja na VNZ była o około 30% niższa, całkowita ekspozycja na TEZ była porównywalna, a całkowita ekspozycja na D-IVA była o 20% niższa w porównaniu do zdrowych osób dobranych pod względem demograficznym.

Zaburzenia czynności nerek

VNZ, TEZ i D-IVA są wydalone z moczem w nieistotnym stopniu (patrz Eliminacja).

Nie badano stosowania VNZ w monoterapii ani w skojarzeniu z TEZ i D-IVA u pacjentów chorych na mukowiscydozę i ciężką niewydolnością nerek (eGFR poniżej 30 ml/min) ani u pacjentów chorych na mukowiscydozę i schyłkową niewydolnością nerek. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) ekspozycja na VNZ wydaje się podobna u pacjentów z łagodną ($N = 126$; eGFR 60 do poniżej 90 ml/min/1,73 m²) i umiarkowaną niewydolnością nerek ($N = 2$; eGFR 30 do poniżej 60 ml/min/1,73 m²) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($N = 580$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² lub wartość większa).

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ekspozycja na TEZ była podobna u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($N = 172$; eGFR 60 do poniżej 90 ml/min/1,73 m²) i u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($N = 8$; eGFR 30 do poniżej 60 ml/min/1,73 m²) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($N = 637$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² lub wartość większa).

W analizie farmakokinetyki populacyjnej ekspozycja na D-IVA była podobna u pacjentów z łagodnymi ($N = 132$; eGFR 60 do poniżej 90 ml/min/1,73 m²) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($N = 2$; eGFR 30 do poniżej 60 ml/min/1,73 m²) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($N = 577$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² lub wartość większa) (patrz punkt 4.2).

Rasa

Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę VNZ u osób rasy białej ($N = 664$) i innej niż biała ($N = 44$) na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki. Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 9 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów, 7 osób rasy azjatyckiej, 7 osób rasy mieszanej, 2 rdzennych Amerykanów lub rdzennych mieszkańców Alaski, 2 osoby o innym pochodzeniu etnicznym i 17 osób, których danych nie zebrano.

Bardzo ograniczone dane na temat farmakokinetyki wskazują na porównywalną ekspozycję na TEZ u osób rasy białej ($N = 652$) i innej niż biała ($N = 8$). Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 5 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów oraz 3 rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku.

W analizie populacyjnej farmakokinetyki rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę D-IVA u osób rasy białej ($N = 670$) i innej niż biała ($N = 41$). Grupa osób rasy innej niż biała obejmowała 18 osób rasy czarnej lub Afroamerykanów, 2 osoby rasy azjatyckiej, 3 osoby rasy mieszanej, 1 osobę o innym pochodzeniu etnicznym i 17 osób, których danych nie zebrano.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie ma klinicznie istotnych różnic między mężczyznami i kobietami w ekspozycji na VNZ (433 mężczyzn w porównaniu do 275 kobiet), TEZ i D-IVA.

Pacjenci w podeszłym wieku

Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego D-IVA+TEZ+VNZ włączono 2 pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 65 lat i starszych. Liczba ta nie była wystarczająca, aby możliwe było sprawdzenie, czy odpowiedź na leczenie u tych pacjentów różni się od obserwowanej u młodszych osób dorosłych chorych na mukowiscydozę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież chore na mukowiscydozę w wieku od 6 do poniżej 18 lat

Ekspozycję na VNZ, TEZ i D-IVA w badaniach III fazy ustaloną na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przedstawiono dla poszczególnych grup wiekowych w tabeli 8. Ekspozycja na VNZ, TEZ i D-IVA u pacjentów w wieku od 6 do poniżej 18 lat mieści się w zakresie obserwowanym u pacjentów dorosłych chorych na mukowiscydozę.

Tabela 8. Średnia (SD) ekspozycja na wanzakaftor, tezakaftor i deutiwakaftor obserwowana w poszczególnych grupach wiekowych

Grupa wiekowa	Masa ciała	Dawka	VNZ AUC _{0-24h} (µg · h/ml)	TEZ AUC _{0-24h} (µg · h/ml)	M1-TEZ AUC _{0-24h, ss} (µg · h/ml)	D-IVA AUC _{0-24h} (µg · h/ml)
6 do <12 lat	<40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg raz na dobę/ TEZ 60 mg raz na dobę/ D-IVA 150 mg raz na dobę	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg raz na dobę/ TEZ 100 mg raz na dobę/ D-IVA 250 mg raz na dobę	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 do <18 lat	- (N = 66)	VNZ 20 mg raz na dobę/ TEZ 100 mg raz na dobę/ D-IVA 250 mg raz na dobę	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥18 lat	- (N = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)

SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); AUC_{0-24h}: pole pod krzywą stężenia w funkcji czasu (ang. *area under the concentration versus time curve*) w stanie stacjonarnym

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wanzakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wpływ na płodność i ciążę

VNZ nie wykazywał działania teratogennego u szczurów w dawce 10 mg/kg/dobę i 40 mg/kg/dobę u królików (odpowiednio 30-krotność i 22-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi [ang. *maximum recommended human dose, MRHD*] na podstawie wartości AUC VNZ).

VNZ nie wykazywał wpływu na płodność i wczesny rozwój embrionalny szczurów przy doustnych dawkach do 12,5 mg/kg/dobę u samców i 10 mg/kg/dobę u samic (około 19-krotność MRHD u samców i 30-krotność MRHD u samic na podstawie wartości AUC wanzakaftoru). U ciężarnych samic szczura obserwowano przenikanie VNZ przez łożysko.

Tezakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. U ciężarnych samic szczura obserwowano przenikanie TEZ przez łożysko.

Badania toksyczności prowadzone na młodych szczurach, poddanych ekspozycji od 7. do 35. dnia po urodzeniu (PND 7-35) (ang. *postnatal day*), wykazywały śmiertelność i stan agonalny nawet przy małych dawkach. Wyniki były zależne od dawki i ogólnie bardziej nasilone, gdy dawkowanie tezakaftoru rozpoczęto wcześniej w okresie poporodowym. Ekspozycja u szczurów od 21. do 49. dnia po urodzeniu nie wykazała toksyczności przy najwyższej dawce, która była około dwukrotnością zamierzonej ekspozycji u ludzi. Tezakaftor i jego metabolit M1-TEZ są substratami glikoproteiny P. Mniejsza aktywność glikoproteiny P w mózgu młodych szczurów prowadziła do większych stężeń tezakaftoru i M1-TEZ w mózgu. Wyniki te prawdopodobnie nie dotyczą określonej we wskazaniu populacji dzieci w wieku 6 lat i starszych, u której poziom ekspresji glikoproteiny P jest równoważny poziomowi obserwowanemu u dorosłych.

Wpływ na płodność i ciążę

TEZ nie wykazywał wpływu na płodność i wczesny rozwój embrionalny szczurów przy doustnych dawkach do 200 mg/kg/dobę u samców i 100 mg/kg/dobę u samic (około 3-krotność MRHD u samców i 3-krotność MRHD u samic na podstawie wartości AUC tezakaftoru).

Deutiwakaftor

D-IVA jest deuterowanym izotopologiem IVA, z pomostem między ich profilami toksyczności ustalonymi w 13-tygodniowym badaniu toksyczności na szczurach. Nie przeprowadzono żadnych dodatkowych badań toksyczności produktu D-IVA, ponieważ dane dotyczące toksyczności z badań IVA są uważane za wystarczające do wykazania profilu toksyczności D-IVA.

W przypadku IVA dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wpływ na płodność i ciążę (IVA)

Poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) w badaniach płodności wynosił 100 mg/kg/dobę (8-krotność MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC IVA i jego metabolitów) u samców szczura i 100 mg/kg/dobę (5-krotność MRHD na podstawie zsumowanych wartości AUC IVA i jego metabolitów) u samic szczura.

W badaniu przed- i pourodzeniowym IVA zmniejszał wskaźniki przeżywalności i laktacji, jak również powodował zmniejszenie masy ciała młodych. Wartość NOAEL w badaniach żywotności i wzrostu potomstwa jest równa w przybliżeniu 5-krotności ekspozycji ogólnoustrojowej na IVA i jego metabolity u dorosłych ludzi po dawce MRHD. U ciężarnych samic szczura i królika obserwowano przenikanie IVA przez łożysko.

Badania na młodych zwierzętach

Obserwowano przypadki wystąpienia zaćmy u młodych szczurów, którym od 7. dnia do 35. dnia po urodzeniu podawano dawki IVA 10 mg/kg/dobę i większe (0,3 razy większe od MRHD określonej na podstawie ogólnoustrojowej ekspozycji na IVA i jego metabolity). Przypadki takie nie były obserwowane u płodów pochodzących od samic szczurów leczonych IVA od 7. do 17. dnia ciąży, młodych szczurów narażonych na IVA poprzez spożywanie mleka do 20. dnia po urodzeniu, 7-tygodniowych szczurów ani u psów w wieku od 3,5 do 5 miesięcy, którym podawano IVA. Potencjalne znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane (patrz punkt 4.4).

Deutiwakaftor+tezakaftor+wanzakaftor

W badaniach toksyczności skojarzenia po podaniu wielokrotnym prowadzonych na szczurach, w których jednocześnie stosowano VNZ, TEZ i D-IVA w celu oceny możliwości toksyczności addytywnej i (lub) synergistycznej nie stwierdzono nieoczekiwanych działań toksycznych ani interakcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Hypromeloza (E464)

Hypromelozy octanobursztynian
Magnezu stearynian (E470b)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Sodu laurylosiarczan (E487)

Otoczka tabletki

Karmin (E120)
Lak aluminiowy błękitu brylantowego FCF (E133)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Hypromeloza (E464)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister termoformowany wykonany z folii polichlorotrifluoroetylenowej (PCTFE) laminowanej folią z polichlorku winylu (PVC) i uszczelniony pokryciem z folii blistrowej (aluminiowej).

Wielkości opakowań:

Alyftrek (deutiwakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg/wanzakaftor 10 mg), tabletki powlekane

56 tabletek (4 blistry foliowe po 14 tabletek)

Alyftrek (deutiwakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg/wanzakaftor 4 mg), tabletki powlekane

84 tabletki (4 blistry foliowe po 21 tabletek)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1943/001

EU/1/25/1943/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlandia Północna
BT63 5UA
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. <i>Post-authorisation efficacy study</i>, PAES) (VX24-121-107): Aby lepiej scharakteryzować skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego zawierającego deutiwakaftor, tezakaftor i wanzakaftor w leczeniu mukowiscydozy u osób w wieku 6 lat i starszych, u których występuje co najmniej jedna mutacja inna niż klasy I genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (CFTR), w tym u osób, u których występują dwie mutacje inne niż <i>F508del</i> (np. <i>N1303K</i> , niekanoniczny splicing i mutacje potwierdzone danymi z FRT), podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedstawić wyniki badania nieinterwencyjnego opartego na danych z rejestru pacjentów, zgodnie z uzgodnionym protokołem.	Końcowy raport z badania klinicznego: grudzień 2030 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletki powlekane
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg deutiwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 10 mg wanzakaftoru w postaci wanzakaftoru wapniowego dwuwodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletki należy połykać w całości.

Tabletki należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

Przyjmować dwie tabletki raz na dobę.

Tu otworzyć.

Wsunąć klapkę poniżej, aby zamknąć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1943/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FOLIA BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletki powlekane
deutivacaftorum/tezacaftorum/vanzacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg deutiwakaftoru, 20 mg tezakaftoru i 4 mg wanzakaftoru w postaci wanzakaftoru wapniowego dwuwodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

84 tabletki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Tabletki należy połykać w całości.

Tabletki należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

Przyjmować trzy tabletki raz na dobę.

Tu otworzyć.

Wsunąć klapkę poniżej, aby zamknąć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1943/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FOLIA BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletki powlekane
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletki powlekane
deutiwakaftor (*deutivacaftorum*)/tezakaftor (*tezacaftorum*)/wanzakaftor (*vanzacaftorum*)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Alyftrek i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Alyftrek
3. Jak przyjmować lek Alyftrek
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Alyftrek
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Alyftrek i w jakim celu się go stosuje

Lek Alyftrek w postaci tabletki zawiera trzy substancje czynne: deutiwakaftor, tezakaftor i wanzakaftor.

Lek Alyftrek jest przeznaczony dla pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku 6 lat i starszych, u których występuje co najmniej jedna mutacja genu mukowiscydozowego przeźbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), która jest wrażliwa na lek Alyftrek. Mukowiscydoza to choroba wrodzona, która może się wiązać z zaleganiem gęstego, lepkiego śluzu w płucach i układzie pokarmowym. Lek Alyftrek jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Lek Alyftrek działa na białko o nazwie CFTR. Białko to u niektórych osób chorych na mukowiscydozę jest uszkodzone, jeśli mają oni mutację w genie *CFTR*. Wanzakaftor i tezakaftor zwiększają ilość tego białka na powierzchni komórek, podczas gdy deutiwakaftor powoduje, że białko działa lepiej.

Lek Alyftrek pomaga pacjentowi oddychać dzięki poprawie czynności płuc. Pacjent może też zauważyć, że nie choruje tak często i (lub) łatwiej jest mu przybrać na wadze.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Alyftrek

Kiedy nie przyjmować leku Alyftrek

- Jeśli pacjent ma uczulenie na deutiwakaftor, tezakaftor, wanzakaftor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W takiej sytuacji pacjent **powinien omówić to z lekarzem** i nie powinien przyjmować tabletek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- U niektórych pacjentów przyjmujących lek zawierający iwakaftor+tezakaftor+ eleksakaftor, lek o takich samych lub podobnych składnikach jak Alyftrek, **u osób z chorobą wątroby i bez niej obserwowano uszkodzenie wątroby i pogorszenie czynności wątroby**. Pogorszenie czynności wątroby może być ciężkie i wymagać przeszczepienia.
- **Jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą** lub występowały w przeszłości, **powinien powiedzieć o tym lekarzowi**.
- Lekarz będzie zlecał **badania krwi w celu sprawdzenia stanu wątroby** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Alyftrek oraz w jego trakcie, szczególnie u pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w przeszłości. U pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących lek Alyftrek obserwowano często przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpił którykolwiek z objawów świadczących o problemach z wątrobą. Są one wymienione w punkcie 4.

- U pacjentów przyjmujących lek Alyftrek zgłaszano depresję i lęk. U niektórych pacjentów przyjmujących lek zawierający iwakaftor+tezakaftor+ eleksakaftor, lek, który ma takie same lub podobne składniki jak lek Alyftrek, zgłaszano zmiany w zachowaniu i zaburzenia snu. **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta lub u innej osoby przyjmującej ten lek wystąpi którykolwiek z następujących objawów, mogących być oznakami depresji lub innych zaburzeń psychicznych:** smutek lub zmiany nastroju, lęk, uczucie dyskomfortu emocjonalnego lub myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie, trudności ze snem i (lub) nieprawidłowe zachowanie (patrz punkt 4).
- **Jeśli u pacjenta występują** lub występowały w przeszłości **problemy z nerkami, powinien powiedzieć o tym lekarzowi**.
- **Jeśli u pacjenta występują dwie mutacje klasy I** (mutacje, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR), nie należy przyjmować leku Alyftrek, gdyż nie oczekuje się, że u pacjenta wystąpi odpowiedź na ten lek.
- Jeśli pacjent miał **przeszczepiony narząd**, powinien **powiedzieć o tym lekarzowi** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Alyftrek.
- **Jeśli pacjent przyjmował inny produkt zawierający tezakaftor lub iwakaftor i czasowo lub trwale przerwał przyjmowanie leku z powodu działań niepożądanych, powinien powiedzieć o tym lekarzowi**. Lekarz może chcieć częściej kontrolować stan pacjenta.
- **Pacjentki stosujące antykoncepcję hormonalną** (zapobieganie ciąży), na przykład tabletki antykoncepcyjne, **powinny skonsultować się z lekarzem**. Jej stosowanie może się wiązać z większym prawdopodobieństwem wystąpienia wysypki w czasie przyjmowania leku Alyftrek. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli podczas przyjmowania leku Alyftrek wystąpi wysypka.
- Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Alyftrek **lekarz może wykonywać badania oczu**. U niektórych dzieci i młodzieży otrzymujących iwakaftor, lek podobny do deutiwakaftoru, który jest jedną z substancji czynnych leku Alyftrek, wystąpiło zmętnienie soczewki oka (zaćma) bez wpływu na widzenie.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Tego leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie wiadomo, czy lek Alyftrek jest bezpieczny i skuteczny w tej grupie wiekowej.

Lek Alyftrek a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Alyftrek lub zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków. Lekarz może zmienić dawkę jednego z tych leków, jeżeli pacjent je przyjmuje.

- **Leki przeciwgrzybicze** (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych). Należą do nich: flukonazol, itraconazol, ketokonazol, pozakonazol i worykonazol.
- **Antybiotyki** (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych). Należą do nich: klarytromycyna, erytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna i telitromycyna.
- **Leki przeciwpadaczkowe** (stosowane w leczeniu napadów padaczkowych lub napadów drgawkowych). Należą do nich: karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.
- **Leki roślinne**. Należą do nich: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).
- **Leki immunosupresyjne** (stosowane po przeszczepieniu narządu). Należą do nich: cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus.
- **Glikozydy nasercowe** (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca). Należy do nich: digoksyna.
- **Leki przeciwzakrzepowe** (stosowane w zapobieganiu zakrzepom). Należy do nich: warfaryna.
- **Leki stosowane w cukrzycy**. Należą do nich: glimepiryd i glipizyd.
- **Leki obniżające ciśnienie krwi**. Należy do nich: werapamil.

Stosowanie leku Alyftrek z jedzeniem i piciem

W trakcie leczenia należy unikać posiłków i napojów zawierających grejpfruty, gdyż mogą one zwiększać działania niepożądane leku Alyftrek poprzez zwiększanie ilości leku Alyftrek w organizmie pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem tego leku.

- **Ciąża:** Lekarz pomoże zdecydować, co jest najlepsze dla pacjentki i jej dziecka.
- **Karmienie piersią:** tezakaftor wykryto u dzieci karmionych piersią. Brak wystarczających informacji dotyczących przenikania wanzakaftoru lub deutiwakaftoru do mleka matki; iwakaftor wykryto jednak u dzieci karmionych piersią. Lekarz rozważy korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki i pomoże zdecydować, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Alyftrek może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn, jeśli u pacjenta występują zawroty głowy, chyba że objawy te nie wpływają na pacjenta.

Lek Alyftrek zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Alyftrek

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Alyftrek w postaci tabletek jest dostępny w dwóch różnych mocach. Lekarz ustali odpowiednią dawkę dla pacjenta.

Zalecana dawka dla pacjentów w wieku 6 lat i starszych:

Masa ciała	Dawka dobową	Moc tabletki
Poniżej 40 kg	Trzy okrągłe tabletki raz na dobę	50 mg deutiwakaftoru + 20 mg tezakaftoru + 4 mg wanzakaftoru
40 kg i powyżej	Dwie tabletki w kształcie kapsułki raz na dobę	125 mg deutiwakaftoru + 50 mg tezakaftoru + 10 mg wanzakaftoru

Tabletki leku Alyftrek należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Posiłki lub przekąski zawierające tłuszcze to między innymi te, które są przygotowane na maśle lub oleju, lub zawierają jajka. Inne pokarmy zawierające tłuszcze:

- ser, pełne mleko, produkty z pełnego mleka, jogurt, czekolada;
- mięso, tłuste ryby;
- awokado, hummus, produkty na bazie soi (tofu);
- orzechy, batony odżywcze lub napoje zawierające tłuszcze.

Podczas przyjmowania leku Alyftrek należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty. Więcej informacji, patrz punkt 2, Stosowanie leku Alyftrek z jedzeniem i piciem.

Tabletki należy połknąć w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem.

Tabletki należy przyjmować codziennie o tej samej porze. Tabletki przeznaczone są do podania doustnego.

Należy kontynuować stosowanie wszystkich innych leków, chyba że lekarz zdecyduje o zaprzestaniu ich stosowania.

Jeżeli u pacjenta występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, przyjmowanie tego leku nie jest zalecane, ale lekarz zdecyduje, czy pacjent może ten lek przyjmować.

Jeżeli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, tego leku nie należy przyjmować. Patrz także *Ostrzeżenia i środki ostrożności* w punkcie 2.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Alyftrek

Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Jeżeli to możliwe, należy zabrać ze sobą lek i niniejszą ulotkę. U pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane, w tym wymienione poniżej w punkcie 4.

Pominięcie przyjęcia leku Alyftrek

Jeśli pacjent pominie dawkę, powinien ustalić, ile czasu minęło od planowej pory przyjęcia pominiętej dawki.

- Jeśli od pominięcia dawki upłynęło **mniej niż 6 godzin**, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- Jeśli od pominięcia dawki upłynęło **więcej niż 6 godzin**, nie należy przyjmować pominiętej dawki i kolejną dawkę należy przyjąć następnego dnia o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Przerwanie stosowania leku Alyftrek

Lekarz poinformuje pacjenta o tym, jak długo należy przyjmować lek Alyftrek. Ważne jest, by przyjmować ten lek regularnie. Nie należy dokonywać żadnych zmian, chyba że zaleci je lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Objawy mogące świadczyć o problemach z wątrobą

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi występuje często u pacjentów chorych na mukowiscydozę i przyjmujących lek Alyftrek. Następujące objawy mogą świadczyć o problemach z wątrobą:

- ból lub uczucie dyskomfortu w górnej części brzucha po prawej stronie;
- zażółcenie skóry lub białej części oczu;
- utrata apetytu;
- nudności lub wymioty;
- ciemne zabarwienie moczu.

Depresja. Objawami są: smutek lub zmieniony nastrój, lęk, uczucie dyskomfortu emocjonalnego.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (objawy zaburzenia czynności wątroby)
- ból głowy
- biegunka
- ból brzucha
- niedrożność nosa (zatkany nos)
- zakażenie górnych dróg oddechowych (nosa i gardła)
- grypa
- zaczerwienienie lub ból gardła
- zawroty głowy
- bakterie w płwocinie.

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- depresja
- wysypka
- zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej (objaw rozpadu mięśni) widoczna w wynikach badań krwi
- lęk
- katar (nieżyt nosa)
- ból ucha
- dyskomfort w obrębie uszu
- zaczerwienienie gardła (rumień gardła)
- dzwonienie w uszach lub szumy uszne
- zwiększony przepływ krwi do błony bębenkowej, który może powodować zaczerwienienie i stan zapalny (przekrwienie błony bębenkowej)
- problemy z nerwami w uchu wewnętrznym, które mogą wpływać na słuch i równowagę (zaburzenia nerwu przedsionkowego)
- problemy z zatokami (niedrożność zatok)
- nudności
- guzki (zmiany guzkowate) w piersi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zapalenie gruczołu piersiowego
- niedrożność ucha (zatkane ucho)
- powiększenie gruczołu piersiowego (ginekomastia) u mężczyzn
- problemy z brodawką sutkową
- ból w obrębie brodawki sutkowej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Alyftrek

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po: EXP.
Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Alyftrek

- Substancjami czynnymi leku są: deutiwakaftor, tezakaftor i wanzakaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletki powlekane

Każda tabletką powlekana zawiera 50 mg deutiwakaftoru, 20 mg tezakaftoru i 4 mg wanzakaftoru w postaci wanzakaftoru wapniowego dwuwodnego.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletki powlekane

Każda tabletką powlekana zawiera 125 mg deutiwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 10 mg wanzakaftoru w postaci wanzakaftoru wapniowego dwuwodnego.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: kroskarmeloza sodowa (E468), hypromeloza (E464), hypromelozy octanobursztynian, magnezu stearynian (E470b), celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)) i sodu laurylosiarczan (E487).
- Otoczka tabletki: karmin (E120), lak aluminiowy błękitu brylantowego FCF (E133), hydroksypropyloceluloza (E463), hypromeloza (E464), żelaza tlenek czerwony (E172), talk (E553b) i tytanu dwutlenek (E171).

Ważne informacje dotyczące składników leku Alyftrek znajdują się na końcu punktu 2.

Jak wygląda lek Alyftrek i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg są fioletowymi, okrągłymi tabletkami z wytłoczonym napisem „V4” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki powlekane Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg są fioletowymi tabletkami w kształcie kapsułek z wytłoczonym napisem „V10” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlandia Północna
BT63 5UA
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/en>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.