

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimate filmate
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deutivacaftor 50 mg, tezacaftor 20 mg și vanzacaftor calcic dihidrat, echivalent cu vanzacaftor 4 mg.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deutivacaftor 125 mg, tezacaftor 50 mg și vanzacaftor calcic dihidrat, echivalent cu vanzacaftor 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimate filmate

Comprimat violet, de formă rotundă, marcat cu „V4” pe o față și neted pe cealaltă față (diametru 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimate filmate

Comprimat violet, de forma unei capsule, marcat cu „V10” pe o față și neted pe cealaltă față (15 mm × 7 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Alyftrek comprimate este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la persoanele cu vârstă de 6 ani și peste, care prezintă cel puțin o mutație non-clasa I în gena regulatorului conductanței transmembranare a fibrozei chistice (*CFTR*) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Alyftrek trebuie prescris numai de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul FC. Dacă persoana cu FC are un genotip necunoscut, trebuie utilizată o metodă de genotipare precisă și validată pentru a confirma prezența a cel puțin o mutație *CFTR* considerată receptivă pe baza datelor clinice și/sau *in vitro* (folosind o analiză de genotipare) (vezi pct. 5.1).

Alyftrek trebuie utilizat numai la persoanele diagnosticate cu FC. Diagnosticul de FC trebuie stabilit pe baza ghidurilor diagnostice și raționamentului clinic.

Există un număr limitat de persoane cu FC care prezintă mutații care nu sunt enumerate în Tabelul 4 și care ar putea fi receptive la tratament. În aceste cazuri, tratamentul poate fi avut în vedere atunci când medicul consideră că posibilele beneficii depășesc posibilele riscuri și sub supraveghere medicală atentă. Acest aspect exclude persoanele cu FC cu două mutații de clasa I (nule) (mutații cunoscute că nu produc proteina CFTR), deoarece nu se așteaptă ca acestea să răspundă la terapia modulatorie (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

Monitorizarea valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST) și bilirubinei totale este recomandată tuturor pacienților înaintea începerii tratamentului, la interval de 3 luni pe parcursul primului an de tratament și ulterior anual. În cazul pacienților cu antecedente de boală hepatică sau creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare monitorizarea mai frecventă (vezi pct. 4.4).

Pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste trebuie să li se administreze dozele în conformitate cu Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandare privind administrarea dozelor pentru persoanele cu fibroză chistică cu vârsta de 6 ani și peste		
Vârstă	Greutate	Doza zilnică (o dată pe zi)
≥ 6 ani	< 40 kg	Trei comprimate de deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
	≥ 40 kg	Două comprimate de deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg

Fiecare doză trebuie administrată în întregime, cu alimente cu conținut lipidic, o dată pe zi, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi (vezi Mod de administrare).

Doză omisă

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza omisă, doza omisă trebuie luată cât mai curând posibil, iar schema terapeutică inițială trebuie continuată a doua zi.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la doza omisă, doza omisă nu mai trebuie luată, iar schema terapeutică inițială trebuie continuată a doua zi.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A

Când se administrează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină sau claritromicină), doza trebuie redusă conform recomandărilor din Tabelul 2 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tabelul 2: Schema terapeutică în caz de utilizare concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A			
Vârstă	Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A
≥ 6 ani	<40 kg	Două comprimate de deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg la fiecare două zile	Două comprimate de deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg o dată pe săptămână

Tabelul 2: Schema terapeutică în caz de utilizare concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A			
Vârstă	Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A
	≥ 40 kg	Un comprimat de deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg la fiecare două zile	Un comprimat de deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg o dată pe săptămână

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh)

Nu se recomandă ajustarea dozei. Testele funcției hepatice trebuie monitorizate îndeaproape (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh)

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament. Utilizarea D-IVA/TEZ/VNZ trebuie luată în considerare numai atunci când există o necesitate medicală clară, iar beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, nu se recomandă ajustarea dozei. Testele funcției hepatice trebuie monitorizate îndeaproape (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh)

Acest medicament nu trebuie utilizat (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la persoanele cu FC care au insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea D-IVA/TEZ/VNZ la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date din studii clinice. D-IVA/TEZ/VNZ nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 1 an, din cauza constatărilor legate de siguranță din studiile cu tezacaftor la pui de șobolan (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Persoanele cu FC trebuie instruite să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de a fi înghițite, deoarece nu există date clinice disponibile în prezent care să susțină alte metode de administrare.

Comprimatele trebuie luate cu alimente cu conținut lipidic. Exemple de mese sau gustări care conțin lipide sunt cele preparate cu unt sau ulei ori cele care conțin ouă, brânzeturi, nuci, lapte integral sau carne (vezi pct. 5.2).

În timpul tratamentului trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Valori serice crescute ale transaminazelor și afectare hepatică

Au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică care au condus la transplant în primele 6 luni de tratament la pacienții cu și fără boală hepatică avansată preexistentă care au luat un medicament care conține elexacaftor, tezacaftor și ivacaftor, cu o substanță activă identică (tezacaftor) și una similară (ivacaftor) cu cele din compoziția Alyftrek. Valori serice crescute ale transaminazelor sunt frecvente la persoanele cu FC și au fost observate la unele persoane cu FC tratate cu D-IVA/TEZ/VNZ (vezi pct. 4.8). La pacienții care iau IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA, creșterile valorilor serice ale transaminazelor au fost uneori asociate cu creșteri concomitente ale bilirubinei totale. Evaluările valorilor serice ale transaminazelor (ALT sau AST) și bilirubinei totale sunt recomandate tuturor persoanelor cu FC înaintea începerii tratamentului, la interval de 3 luni pe parcursul primului an de tratament și ulterior anual. În cazul persoanelor cu FC cu antecedente de boală hepatică sau creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare monitorizarea mai frecventă.

Tratamentul trebuie întrerupt și valorilor serice ale transaminazele și bilirubina totală trebuie măsurate cu promptitudine dacă un pacient prezintă semne sau simptome clinice sugestive de afectare hepatică (de exemplu, icter și/sau urină închisă la culoare, greață sau vărsături inexplicabile, durere în cadranul superior drept sau anorexie). Administrarea trebuie întreruptă în caz de ALT sau AST $>5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) sau ALT sau AST $>3 \times$ LSN cu bilirubină $>2 \times$ LSN. Testele de laborator trebuie urmărite îndeaproape până la remiterea valorilor anormale. După remiterea valorilor anormale, trebuie să se ia în considerare beneficiile și riscurile reluării tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). Pacienții care reiau tratamentul după întrerupere trebuie monitorizați îndeaproape.

În cazul persoanelor cu FC cu boală hepatică avansată preexistentă (de exemplu, ciroză, hipertensiune portală) D-IVA/TEZ/VNZ trebuie utilizat cu prudență și numai în cazul în care se așteaptă ca beneficiile să depășească riscurile. În cazul utilizării la acești pacienți, se impune monitorizarea atentă după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Pacienți care au întrerupt sau au încetat tratamentul cu un medicament care conține tezacaftor sau ivacaftor din cauza reacțiilor adverse

Nu sunt disponibile date de siguranță pentru D-IVA/TEZ/VNZ la pacienții care au întrerupt sau au încetat tratamentul anterior cu un medicament care conține tezacaftor sau ivacaftor din cauza reacțiilor adverse. Beneficiile și riscurile trebuie luate în considerare înainte de a utiliza D-IVA/TEZ/VNZ la acești pacienți. Dacă D-IVA/TEZ/VNZ este utilizat la acești pacienți, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape, după cum este adecvat din punct de vedere clinic.

Insuficiență hepatică

Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică moderată nu este recomandat. Pentru persoanele cu fibroză chistică cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea D-IVA/TEZ/VNZ trebuie luată în considerare numai atunci când există o necesitate medicală clară, iar beneficiile sunt de așteptat să depășească riscurile. Dacă se utilizează, nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu D-IVA/TEZ/VNZ (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Depresie și alte tulburări psihice

Depresia și anxietatea au fost raportate la pacienții tratați cu D-IVA/TEZ/VNZ. La pacienții care iau un medicament care conține elexacaftor, tezacaftor și ivacaftor, cu o substanță activă identică (tezacaftor) și una similară (ivacaftor) cu cele din compoziția Alyftrek, au fost raportate cazuri de modificări ale comportamentului și insomnie.

În unele cazuri, s-a raportat ameliorarea simptomelor după oprirea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie avertizați cu privire la necesitatea monitorizării dispoziției depresive, gândurilor suicidare, tulburărilor de somn sau modificărilor neobișnuite ale comportamentului și trebuie să fie informați să anunțe medicul dacă apar aceste simptome (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

Nu există experiență cu D-IVA/TEZ/VNZ la persoanele cu FC cu insuficiență renală severă/ boală renală în stadiu terminal, prin urmare se recomandă prudență la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Mutații cu probabilitate scăzută de a răspunde la terapia modulatorie

Nu se așteaptă ca pacienții cu un genotip format din două mutații *CFTR* cunoscute că nu produc proteina CFTR (adică două mutații de clasa I) să răspundă la tratament.

Studii clinice care compară D-IVA/TEZ/VNZ cu TEZ/IVA sau IVA

Nu au fost desfășurate studii clinice pentru a compara direct D-IVA/TEZ/VNZ cu TEZ/IVA sau IVA la pacienții care nu prezintă variante *F508del*.

Pacienți după un transplant de organ

D-IVA/TEZ/VNZ nu a fost studiat la persoanele cu FC care au fost supuse transplantului de organe. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată. Dacă se utilizează, vezi pct. 4.5 pentru interacțiuni cu imunosupresoarele utilizate frecvent.

Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

Incidența evenimentelor de erupții cutanate tranzitorii a fost mai mare la femei decât la bărbați, în special la femeile care iau contraceptive hormonale. Nu poate fi exclus un rol al contraceptivelor hormonale în apariția erupției cutanate tranzitorii. Pentru persoanele cu FC care iau contraceptive hormonale și care dezvoltă erupții cutanate tranzitorii, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu D-IVA/TEZ/VNZ și a contraceptivelor hormonale. După vindecarea erupției cutanate, trebuie să se ia în considerare dacă este adecvată reluarea D-IVA/TEZ/VNZ, fără contraceptive hormonale. Dacă erupția cutanată tranzitorie nu re apare, poate fi luată în considerare reluarea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Vârstnici

Studiile clinice cu D-IVA/TEZ/VNZ nu au inclus un număr suficient de persoane cu FC cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a stabili dacă răspunsul la acești pacienți este diferit de cel al adulților mai tineri. Recomandările privind dozele se bazează pe profilul farmacocinetic și pe cunoștințele din studiile cu tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) în asociere cu ivacaftor (IVA) și ivacaftor (IVA) în monoterapie (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Interacțiuni cu medicamente

Inductori ai CYP3A

Se așteaptă ca expunerile la vanzacaftor (VNZ), tezacaftor (TEZ) și deutivacaftor (D-IVA) să scadă odată cu utilizarea concomitentă a inductorilor moderați sau puternici ai CYP3A, putând duce la reducerea eficacității D-IVA/TEZ/VNZ; prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă cu inductorii moderați sau puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai CYP3A

Expunerea la VNZ, TEZ și D-IVA este crescută atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A. Prin urmare, doza trebuie redusă atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Cataractă

Au fost raportate cazuri de opacitate non-congenitală a cristalinului, fără impact asupra vederii, la persoanele cu fibroză chistică cu vârsta sub 18 ani tratate cu scheme care conțin ivacaftor (IVA). Deși în unele cazuri au fost prezenți și alți factori de risc (cum sunt utilizarea de corticosteroizi și expunerea la radiații), un posibil risc atribuibil tratamentului cu IVA nu poate fi exclus. Deoarece D-IVA este un izotopolog deuterat al IVA, se recomandă examinări oftalmologice inițiale și de urmărire la persoanele cu FC cu vârsta sub 18 ani la care se inițiază tratamentul cu D-IVA/TEZ/VNZ (vezi pct. 5.3).

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care afectează farmacocinetica D-IVA/TEZ/VNZ

Inductori ai CYP3A

VNZ, TEZ și D-IVA sunt substraturi ale CYP3A. VNZ și D-IVA sunt substraturi sensibile ale CYP3A. Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A poate avea ca rezultat expuneri reduse, reducând astfel eficacitatea D-IVA/TEZ/VNZ. Administrarea concomitentă cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Exemple de inductori moderați sau puternici ai CYP3A includ:

- rifampicină, rifabutină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină, sunătoare (*Hypericum perforatum*) și efavirenz

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea concomitentă cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut valoarea ASC a VNZ de 10,5 ori, valoarea ASC a TEZ de 4,0 până la 4,5 ori și valoarea ASC a D-IVA de 11,1 ori. Doza de D-IVA/TEZ/VNZ trebuie redusă în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Exemplele de inhibitori puternici ai CYP3A includ:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol și voriconazol
- telitromicină și claritromicină

Simulările au indicat că administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A poate crește valoarea ASC a VNZ, TEZ și D-IVA de aproximativ 2,4 până la 3,9 ori, 2,1 ori și, respectiv, 2,9 până la 4,8 ori. Doza de D-IVA/TEZ/VNZ trebuie redusă în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Exemplele de inhibitori moderați ai CYP3A includ:

- fluconazol
- eritromicină
- verapamil

Administrarea concomitentă de D-IVA/TEZ/VNZ cu suc de grepfrut, care conține una sau mai multe componente care inhibă moderat CYP3A, poate crește expunerea la VNZ, TEZ și D-IVA. În timpul tratamentului trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.2).

Ciprofloxacină

D-IVA/TEZ/VNZ nu a fost evaluat pentru utilizarea concomitentă cu ciprofloxacină. Cu toate acestea, ciprofloxacină nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la TEZ sau IVA și nu este de așteptat să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la VNZ sau D-IVA. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de D-IVA/TEZ/VNZ cu ciprofloxacină.

Medicamente afectate de VNZ, TEZ și D-IVA

Substraturi ale CYP2C9

D-IVA poate inhiba CYP2C9; prin urmare, se recomandă monitorizarea raportului internațional normalizat (INR) în timpul administrării concomitente de D-IVA/TEZ/VNZ și warfarină. Alte medicamente a căror expunere poate fi crescută de D-IVA/TEZ/VNZ includ glimepiridă și glipizidă; aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență.

Potențial de interacțiune cu transportorii

D-IVA/TEZ/VNZ nu a fost evaluat în ceea ce privește utilizarea concomitentă cu substraturi ale glicoproteinei P (gp P). Cu toate acestea, administrarea concomitentă de tezacafitor/ivacafitor (TEZ/IVA) cu digoxină, un substrat sensibil al gp P, a crescut valoarea ASC a digoxinei de 1,3 ori. Administrarea de D-IVA/TEZ/VNZ poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale gp P, ceea ce poate determina creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și reacțiilor adverse la acestea. La utilizarea concomitentă cu digoxină sau alte substraturi ale gp P care au un indice terapeutic îngust, precum ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus, trebuie să se acționeze cu prudență și să se asigure monitorizarea adecvată.

Pe baza datelor *in vitro*, VNZ, TEZ și D-IVA au un potențial scăzut de a inhiba OATP1B1 la concentrații relevante din punct de vedere clinic. D-IVA are un potențial de inhibare a OATP1B1 similar cu IVA *in vitro*. Administrarea concomitentă a TEZ/IVA cu pitavastatină, un substrat OATP1B1, nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la pitavastatină.

Substraturi ale proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP)

VNZ și D-IVA sunt inhibitori ai BCRP *in vitro*. Utilizarea concomitentă a D-IVA/TEZ/VNZ cu substraturi BCRP poate crește expunerea la aceste substraturi; totuși, acest lucru nu a fost studiat clinic. Atunci când se administrează concomitent cu substraturi ale BCRP, trebuie să se exercite prudență și să se asigure monitorizarea adecvată.

Contraceptive hormonale

D-IVA/TEZ/VNZ nu a fost evaluat pentru utilizarea concomitentă cu contraceptive orale. TEZ în asociere cu IVA și IVA în monoterapie au fost studiate cu etinilestradiol/noretindronă și s-a constatat că nu au niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerilor la contraceptivul oral. VNZ, TEZ și D-IVA au un potențial scăzut de a induce sau inhiba CYP3A *in vitro*. D-IVA/TEZ/VNZ nu este de așteptat să aibă un impact asupra eficacității contraceptivelor orale.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea D-IVA/TEZ/VNZ la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Alyftrek în timpul sarcinii.

Alăptarea

Datele limitate arată că TEZ se excretă în laptele uman și a fost cuantificat în plasma nou-născuților/sugarilor alăptați de femeile tratate. VNZ se excretă în laptele femelelor de șobolan care alăptează. Efectul D-IVA nu a fost evaluat; cu toate acestea, date limitate arată că IVA se excretă în laptele uman și a fost cuantificat în plasma nou-născuților/sugarilor alăptați de femeile tratate.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Alyftrek, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul VNZ, TEZ și D-IVA asupra fertilității la om. Efectele D-IVA asupra fertilității nu au fost evaluate la șobolani, dar IVA a avut un efect asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan. VNZ și TEZ nu au avut efecte asupra fertilității și indicilor de performanță reproductivă la femelele și masculii de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

D-IVA/TEZ/VNZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Amețeala a fost raportată la persoanele cu FC tratate cu TEZ/IVA în asociere cu IVA, precum și cu IVA în monoterapie (vezi pct. 4.8). Pacienții care manifestă amețeală trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la persoanele cu FC cu vârsta de 12 ani și peste tratate cu Alyftrek includ cefalee (15,8%) și diaree (12,1%). Frecvența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse este de 3,8% în studiile clinice. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost creșterea valorilor serice ale alanin aminotransferazei (1,5%) și creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (1,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave care au apărut în asociere cu Alyftrek sunt creșterea valorilor serice ale ALT (0,4%) și creșterea valorilor serice ale AST (0,4%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 reflectă reacțiile adverse observate în asociere cu D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA în asociere cu IVA și monoterapia cu IVA. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvența MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Reacții adverse la medicament în funcție de termenul preferat, incidență și frecvență		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție la nivelul tractului respirator superior	foarte frecvente
	Rinofaringită	foarte frecvente
	Gripă*	foarte frecvente
	Rinită	frecvente
Tulburări psihice	Depresie	frecvente
	Anxietate*	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*	foarte frecvente
	Amețeală	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Otalgie	frecvente
	Disconfort la nivelul urechii	frecvente
	Tinitus	frecvente
	Hiperemie a membranei timpanice	frecvente
	Tulburări vestibulare	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană	foarte frecvente
	Congestie nazală	foarte frecvente
	Congestie sinusală	frecvente
	Eritem faringian	frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	foarte frecvente
	Diaree*	foarte frecvente
	Greață	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor	foarte frecvente
	Valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei*	frecvente
	Valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei*	frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie*	frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamație a sânului	mai puțin frecvente
	Ginecomastie	mai puțin frecvente
	Tulburare la nivelul mamelonului	mai puțin frecvente
	Durere la nivelul mamelonului	mai puțin frecvente

Tabelul 3: Reacții adverse la medicament în funcție de termenul preferat, incidență și frecvență		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Valori crescute ale creatinfosfokinazei în sânge*	frecvente

* Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

În studiile 121-102 și 121-103, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) $>8 \times$, $>5 \times$ sau $>3 \times$ LSN a fost de 1,3%, 2,5% și 6,0% cu D-IVA/TEZ/VNZ. Incidența reacțiilor adverse de creștere a valorilor serice ale transaminazelor a fost de 9,0% cu D-IVA/TEZ/VNZ. Dintre participanții tratați cu D-IVA/TEZ/VNZ, 1,5% au întrerupt tratamentul din cauza valorilor serice crescute ale transaminazelor.

În studiul 121-105, Cohorta B1, la persoanele cu FC cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) $>8 \times$, $>5 \times$ și $>3 \times$ LSN a fost de 0%, 1,3% și, respectiv, 3,8%.

Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

În studiile 121-102 și 121-103, incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă) a fost de 11,0% cu D-IVA/TEZ/VNZ. Erupțiile cutanate tranzitorii au fost în general ușoare până la moderate ca severitate. Incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie a fost de 9,4% la bărbați și 13,0% la femei (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Creștere a valorilor creatinfosfokinazei

În studiile 121-102 și 121-103, incidența valorilor crescute maxime ale creatinfosfokinazei $>5 \times$ LSN a fost de 7,9% cu D-IVA/TEZ/VNZ. Dintre participanții tratați cu D-IVA/TEZ/VNZ, 0,2% au întrerupt tratamentul din cauza creșterii valorilor creatinfosfokinazei.

Copii și adolescenți

Datele de siguranță pentru D-IVA/TEZ/VNZ în studiul 121-105, Cohorta B1 au fost evaluate la 78 persoane cu FC cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani. Datele de siguranță pentru D-IVA/TEZ/VNZ în studiul 121-102 și studiul 121-103 au fost evaluate la 67 persoane cu FC cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani. Profilul de siguranță este în general similar la pacienții copii și adolescenți și la pacienții adulți.

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

În timpul studiului 121-105, Cohorta B1, la persoanele cu FC cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) $>8 \times$, $>5 \times$ și $>3 \times$ LSN a fost de 0,0%, 1,3% și, respectiv, 3,8%. Niciun pacient tratat cu Alyftrek nu a prezentat creștere a valorilor serice ale transaminazelor $>3 \times$ LSN asociată cu creștere a bilirubinei totale $>2 \times$ LSN sau nu a întrerupt tratamentul din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor (vezi pct. 4.4).

Erupție cutanată tranzitorie

În timpul studiului 121-105 la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani, 4 (5,1%) subiecți au prezentat cel puțin 1 erupție cutanată tranzitorie. Erupțiile cutanate tranzitorii au fost

ușoare ca severitate. Aceste erupții cutanate tranzitorii nu au dus la întreruperea sau încetarea tratamentului.

Opacitate a cristalinului

În timpul studiului 121-105 la pacienții cu vârste cuprinse între 6 și mai puțin de 12 ani, 1 (1,3%) persoană cu FC a prezentat opacitate a cristalinului.

Alte grupe speciale de pacienți

Profilul de siguranță al D-IVA/TEZ/VNZ a fost, în general, similar la toate subgrupele de pacienți, incluzând evaluările în funcție de vârstă, sex, valoarea procentuală preconizată la momentul inițial a volumului expirator forțat într-o secundă (ppFEV₁) și regiunile geografice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Alyftrek. Tratamentul supradozajului constă în măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul respirator; codul ATC: R07AX33

Mecanism de acțiune

VNZ și TEZ sunt corectori CFTR care se leagă la diferite locuri pe proteina CFTR și au un efect aditiv în facilitarea procesării celulare și a transportului formelor mutante selectate ale CFTR (inclusiv *F508del*-CFTR) pentru a crește cantitatea de proteină CFTR care ajunge pe suprafața celulelor, în comparație cu oricare dintre molecule în monoterapie. D-IVA potențează probabilitatea de canal deschis (sau sincronizare) a proteinei CFTR la suprafața celulei.

Efectul combinat al VNZ, TEZ și D-IVA este creșterea cantității și a funcției CFTR la suprafața celulelor, ceea ce duce la creșterea activității CFTR, măsurată atât prin transportul de clorură mediat de CFTR *in vitro*, cât și prin prezența clorurii în transpirație (ClTr) la persoanele cu FC.

Analiza transportului clorurii CFTR pe celule tiroidiene Fischer de șobolan (FRT) care exprimă mutația CFTR

Răspunsul de transport al clorurii asociată mutației proteinei CFTR la D-IVA/TEZ/VNZ a fost măsurat în cadrul studiilor de electrofiziologie în cameră Ussing, folosind un set de linii celulare FRT transfectate cu mutații *CFTR* individuale. D-IVA/TEZ/VNZ a crescut transportul clorurii în celulele FRT care exprimă mutații *CFTR* selectate.

Pragul de răspuns al transportului clorurii CFTR *in vitro* a fost desemnat drept creșterea netă cu cel puțin 10% din limita normală față de valoarea inițială, deoarece aceasta prezice sau se așteaptă să prezică în mod rezonabil răspunsul clinic. Pentru mutațiile individuale, amploarea modificării nete față

de valoarea inițială în ceea ce privește transportul clorurii mediat de CFTR *in vitro* nu a fost corelată cu amplitudinea răspunsului clinic.

În FC, prezența unei mutații CFTR receptivă la D-IVA/TEZ/VNZ, pe baza datelor *in vitro* în celule FRT, va avea probabil ca rezultat un răspuns clinic.

Tabelul 4 enumeră mutațiile CFTR incluse în indicația pentru tratamentul cu Alyftrek. Apariția mutațiilor CFTR enumerate în acest tabel nu trebuie utilizată ca substitut al diagnosticului de fibroză chistică și nici ca unic factor determinant în scopul prescrierii.

Tabelul 4: Mutații CFTR identificate ca fiind receptivă la D-IVA/TEZ/VNZ, pe baza datelor clinice și/sau <i>in vitro</i>				
1140-1151dup	E116Q	H147del	N1088D	S1118F
1461insGAT	E1221V	H147P	N1195T	S1159F*
1507_1515del9	E1228K	H199Q	N1303I	S1159P [#]
2055del9	E1409K	H199R	N1303K [†]	S1188L
2183A→G	E1433K	H199Y	N186K	S1251N*
2789+5G→A [†]	E193K [#]	H609L	N187K	S1255P
2851A/G	E217G	H609R	N396Y	S13F
293A→G	E264V	H620P	N418S	S13P
3007del6	E282D	H620Q	N900K	S158N
3131del15	E292K	H939R [#]	P1013H	S182R
3132T→G	E384K	H939R;H949L [‡]	P1013L	S18I
3141del9	E403D [#]	H954P	P1021L	S18N
3143del9	E474K	I1023R	P1021T	S308P
314del9	E527G	I105N	P111L	S341P
3195del6	E56K [#]	I1139V [#]	P1372T	S364P
3199del6	E588V [#]	I1203V	P140S	S434P
3272-26A→G [†]	E60K [#]	I1234L	P205S [#]	S492F
3331del6	E822K [#]	I125T34Vdel6aa	P439S	S50P
3410T→C	E831X [†]	I125T	P499A	S519G
3523A→G	E92K [#]	I1269N [#]	P574H	S531P
3601A→C	F1016S [#]	I1366N [#]	P5L [#]	S549I
3761T→G	F1052V [#]	I1366T	P67L [#]	S549N*
3791C/T	F1074L [#]	I1398S	P750L	S549R*
3849+10kbC→T [†]	F1078S [#]	I148L	P798S	S557F
3850G→A	F1099L [#]	I148N	P988R	S589I
3978G→C	F1107L [#]	I148T;H609R [‡]	P99L	S589N [#]
4193T→G	F191V [#]	I175V [#]	Q1012P	S624R
546insCTA	F200I	I331N	Q1100P	S686Y
548insTAC [#]	F311del [#]	I336K*	Q1209P	S737F [#]
711+3A→G [†]	F311L [#]	I336L	Q1291H	S821G
A1006E [#]	F312del	I444S	Q1291R [#]	S898R
A1025D	F433L	I497S	Q1313K	S912L [#]
A1067P	F508C;S1251N ^{‡#}	I502T*	Q1352H	S912L;G1244V [‡]
A1067T [#]	F508del*	I506L	Q151K	S912T
A1067V	F508del;R1438W [‡]	I506T	Q179K	S945L*
A107G	F575Y [#]	I506V	Q237E [#]	S955P
A1081V	F587I	I506V;D1168G [‡]	Q237H [#]	S977F [#]
A1087P	F587L	I521S	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A120T [#]	F693L(TTG)	I530N	Q30P	T1036N [#]
A1319E	F87L	I556V	Q359K/T360K [‡]	T1057R
A1374D	F932S	I586V	Q359R [#]	T1086A
A141D	G1047D	I601F [#]	Q372H	T1086I
A1466S	G1047R	I601T	Q452P	T1246I
A155P	G1061R	I618N	Q493L	T1299I
A234D [#]	G1069R [#]	I618T [#]	Q493R	T1299K

Tabelul 4: Mutații CFTR identificate ca fiind receptive la D-IVA/TEZ/VNZ, pe baza datelor clinice și/sau <i>in vitro</i>				
A234V	G1123R	I86M	Q552P	T164P
A238V	G1173S	I980K [#]	Q98P	T338I [#]
A309D	G1237V	K1060T [#]	Q98R	T351I
A349V [#]	G1244E*	K162E	R1048G	T351S
A357T	G1244R	K464E	R1066C	T351S;R851L [‡]
A455E*	G1247R	K464N	R1066G	T388M
A455V	G1249E	K522E	R1066H*	T465I
A457T	G1249R [#]	K522Q	R1066L	T465N
A462P	G1265V	K951E	R1066M	T501A
A46D	G126D [#]	L1011S	R1070P	T582S
A534E	G1298V	L102R	R1070Q [#]	T604I
A554E [#]	G1349D [#]	L102R;F1016S [‡]	R1070W [#]	T908N
A559T	G149R	L1065P	R1162Q	T990I
A559V	G149R;G576A;R668C [‡]	L1065R	R117C	V1008D
A561E	G178E [#]	L1077P*	R117C;G576A;R668C [‡]	V1010D
A566D	G178R [#]	L1227S	R117G [#]	V1153E [#]
A613T	G194R [#]	L1324P [#]	R117H	V11I
A62P	G194V [#]	L1335P [#]	R117L [#]	V1240G [#]
A72D	G213E	L137P	R117L;L997F [‡]	V1293G [#]
A872E	G213E;R668C [‡]	L137R	R117P [#]	V1293I
c.1367_1369dupTTG	G213V	L1388P	R1239S	V1415F
C225R	G226R	L1480P [#]	R1283G	V201M [#]
C491R	G239R	L159S	R1283M [#]	V232A
C590Y	G253R	L15P [#]	R1283S [#]	V232D [#]
C866Y	G27E	L15P;L1253F [‡]	R1438W	V317A
D110E [#]	G27R	L165S	R248K	V322M
D110H [#]	G314E [#]	L167R	R258G [#]	V392G
D110N	G314R	L206W*	R297Q	V456A
D1152A	G424S	L210P	R31L [#]	V456F
D1152H*	G437D	L293P	R334L [#]	V520F
D1270N [#]	G451V	L327P	R334Q [#]	V520I
D1270Y	G461R	L32P	R347H [#]	V562I;A1006E [‡]
D1312G	G461V	L333F	R347L [#]	V562L
D1377H	G463V	L333H	R347P*	V591A
D1445N	G480C	L346P	R352Q*	V603F
D192G [#]	G480D	L441P	R352W [#]	V920L
D192N	G480S	L453S	R516G	V920M
D373N	G500D	L467F	R516S	V93D
D426N	G545R	L558F	R553Q [#]	W1098C*
D443Y [#]	G551A	L594P	R555G	W1282G
D443Y;G576A;R668C [‡]	G551D*	L610S	R560S	W1282R*
	G551R	L619S	R560T	W202C
D513G	G551S [#]	L633P	R600S	W361R
D529G	G576A;R668C [‡]	L636P	R709Q	W496R
D565G	G576A;S1359Y [‡]	L88S	R74Q [#]	Y1014C [#]
D567N	G622D [#]	L927P	R74Q;R297Q [‡]	Y1032C [#]
D572N	G622V	L967F;L1096R [‡]	R74Q;V201M;D1270N [‡]	Y1032N
D579G [#]	G628A	L973F	R74W [#]	Y1073C
D58H	G628R	M1101K*	R74W;D1270N [‡]	Y1092H
D58V	G85E*	M1101R	R74W;R1070W;D1270N [‡]	Y109C
D614G [#]	G85V	M1137R	R74W;S945L [‡]	Y109H
D651H	G91R	M1137V	R74W;V201M [‡]	Y109N [#]
D651N	G930E	M1210K	R74W;V201M;D1270N [‡]	Y122C
D806G	G970D [#]	M150K	R74W;V201M;L997F [‡]	Y1381H
D924N [#]	G970S	M150R	R751L [#]	Y161C

Tabelul 4: Mutații CFTR identificate ca fiind receptive la D-IVA/TEZ/VNZ, pe baza datelor clinice și/sau <i>in vitro</i>				
D979A	G970V	M152L	R75L	Y161D
D979V [#]	H1054D*	M152V [#]	R75Q;L1065P [‡]	Y161S [#]
D985H	H1079P	M265R [#]	R75Q;N1088D [‡]	Y301C
D985Y	H1085P	M348K	R75Q;S549N [‡]	Y517C
D993A	H1085R	M394L	R792G	Y563N*
D993G	H1375N	M469V	R792Q	Y569C
D993Y	H1375P [#]	M498I	R810G	Y89C
E1104K	H139L	M952I [#]	R851L	Y913C
E1104V	H139R	M952T [#]	R933G [#]	Y913S
E1126K	H146R	M961L	S1045Y	Y919C
E116K [#]			S108F	

Există persoane cu FC care prezintă două mutații *CFTR* rare, non-*F508del*, care nu sunt enumerate în Tabelul 4. Cu condiția ca acestea să nu prezinte două mutații de clasa I (nule) (mutații cunoscute că nu produc proteina CFTR) (vezi pct. 4.1), acestea ar putea răspunde la tratament. În aceste cazuri, Alyftrek poate fi avut în vedere atunci când medicul consideră că posibilele beneficii depășesc posibilele riscuri și sub supraveghere medicală atentă.

Diagnosticul individual de FC trebuie bazat pe ghidurile diagnostice și pe raționamentul clinic, deoarece există o variabilitate considerabilă în ceea ce privește fenotipul, la pacienții care prezintă același genotip.

* Mutații susținute de date clinice.

[†] Mutații splice non-canonice în cazul cărora eficacitatea este extrapolată din datele clinice provenite de la alți modulatori CFTR, deoarece aceste mutații nu se pretează pentru analiza FRT.

[‡] Mutații complexe/compuse în care o singură alelă a genei *CFTR* are mutații multiple; acestea există independent de prezența mutațiilor pe cealaltă alelă.

[¶] N1303K este extrapolat din datele clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA și susținute de date ale analizei epiteliale bronșice umane (HBE).

[#] Mutațiile sunt extrapolate din datele FRT obținute cu TEZ/IVA sau IVA în monoterapie, unde un răspuns pozitiv este indicator pentru un răspuns clinic.

Mutațiile neadnotate sunt incluse pe baza analizei FRT cu D-IVA/TEZ/VNZ, unde un răspuns pozitiv este indicator pentru un răspuns clinic.

Efecte farmacodinamice

Efecte asupra clorurii în transpirație

În studiul 121-102 (persoane cu FC heterozigotă pentru o mutație *F508del* și o mutație *CFTR* care prezice fie absența producției unei proteine CFTR, fie o proteină CFTR care nu transportă clorură și nu răspunde la alți modulatori CFTR (IVA și TEZ/IVA) *in vitro*), diferența de tratament cu D-IVA/TEZ/VNZ, comparativ cu IVA/TEZ/ELX, pentru modificarea absolută medie a ClTr de la valoarea inițială până în săptămâna 24 a fost de -8,4 mmol/l (ÎI 95%: -10,5, -6,3; $P < 0,0001$).

În studiul 121-103 (persoane cu FC homozigotă pentru mutația *F508del*, heterozigotă pentru mutația *F508del* și fie o mutație de sincronizare, fie o mutație de funcție reziduală, sau cel puțin o mutație receptivă la IVA/TEZ/ELX fără mutație *F508del*), diferența de tratament cu D-IVA/TEZ/VNZ, comparativ cu IVA/TEZ/ELX, în ceea ce privește modificarea absolută medie a ClTr de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -2,8 mmol/l (ÎI 95%: -4,7, -0,9; $P = 0,0034$).

În studiul 121-105, Cohorta B1 (persoane cu FC cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani, cu cel puțin o mutație care răspunde la IVA/TEZ/ELX), modificarea absolută medie a ClTr de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -8,6 mmol/l (ÎI 95%: -11,0, -6,3).

Efecte cardiovasculare

Efectul asupra intervalului QT

La expuneri de până la 6 ori mai mari decât cele observate cu doza maximă recomandată de VNZ și la doze de până la 3 ori mai mari decât dozele maxime recomandate de TEZ și D-IVA, intervalul QT/QTc la subiecții sănătoși nu a fost prelungit într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea D-IVA/TEZ/VNZ la persoanele cu FC cu vârsta de 12 ani și peste a fost evaluată în două studii de fază 3, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu IVA/TEZ/ELX (Studiile 121-102 și 121-103). Profilul farmacocinetic, siguranța și eficacitatea D-IVA/TEZ/VNZ la persoanele cu FC cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani sunt susținute de dovezi din studiile cu D-IVA/TEZ/VNZ la persoanele cu FC cu vârsta de 12 ani și peste (Studiile 121-102 și 121-103) și de date suplimentare dintr-un studiu de fază 3 deschis (Studiul 121-105, cohorta B1).

Studiile 121-102 și 121-103

Studiul 121-102 a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu IVA/TEZ/ELX, cu durata de 52 de săptămâni, la persoane cu FC heterozigotă pentru o mutație *F508del* și o mutație *CFTR* care prezice fie absența producției unei proteine CFTR, fie o proteină CFTR care nu transportă clorură și nu răspunde la alți modulatori CFTR (IVA și TEZ/IVA) *in vitro*. În total, 398 persoane cu FC cu vârsta de 12 ani și peste au fost tratate cu IVA/TEZ/ELX în timpul unei perioade de inducție de 4 săptămâni și au fost apoi randomizate pentru a li se administra D-IVA/TEZ/VNZ sau IVA/TEZ/ELX în timpul perioadei de tratament de 52 săptămâni. Vârsta medie a fost de 30,8 ani (interval 12,2 ani, 71,6 ani; 14,3% sub 18 ani) și 41% femei și 59% bărbați. După inducția de 4 săptămâni, media ppFEV₁ la momentul inițial a fost de 67,1 puncte procentuale (interval: 28,0, 108,6), scorul mediu CFQ-R RD la momentul inițial a fost de 84,4 (interval 22,2, 100), iar media ClTr la momentul inițial a fost de 53,9 mmol/l (interval: 10,0 mmol/l, 113,5 mmol/l).

Studiul 121-103 a fost un studiu cu durata de 52 săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu IVA/TEZ/ELX la persoane cu FC care aveau unul dintre următoarele genotipuri: homozigot pentru mutația *F508del*, heterozigot pentru mutația *F508del* și fie o mutație de sincronizare, fie o mutație a funcției reziduale, sau cel puțin o mutație receptivă la IVA/TEZ/ELX fără mutație *F508del*. În total, 573 persoane cu FC cu vârsta de 12 ani și peste au fost tratate cu IVA/TEZ/ELX în timpul unei perioade de inducție de 4 săptămâni și au fost apoi randomizate pentru a li se administra D-IVA/TEZ/VNZ sau IVA/TEZ/ELX în timpul perioadei de tratament de 52 săptămâni. Vârsta medie a fost de 33,7 ani (interval 12,2 ani, 71,2 ani; 13,8% sub 18 ani) și 48,9% femei și 51,1% bărbați. După inducția de 4 săptămâni, media ppFEV₁ la momentul inițial a fost de 66,8 puncte procentuale (interval: 36,4, 112,5), scorul mediu CFQ-R RD la momentul inițial a fost de 85,7 (interval 27,8, 100), iar media ClTr la momentul inițial a fost de 42,8 mmol/l (interval: 10,0 mmol/l, 113,3 mmol/l).

În ambele studii, criteriul final principal a evaluat non-inferioritatea în ceea ce privește modificarea absolută medie față de valoarea inițială a ppFEV₁ până în săptămâna 24. Criteriul final secundar cheie a evaluat superioritatea în ceea ce privește modificarea absolută medie față de valoarea inițială a ClTr până în săptămâna 24.

Vezi Tabelul 5 pentru un rezumat al principalelor rezultate privind eficacitatea pentru studiile 121-102 și 121-103.

Tabelul 5: Analize de eficacitate din studiul 121-102 și studiul 121-103					
Analiză*	Statistică	Studiul 121-102		Studiul 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/EL X N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/EL X N = 289
Criteriul principal					
Valoarea inițială ppFEV ₁ (puncte procentuale)	Medie (AS)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Modificarea absolută a ppFEV ₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte procentuale)	n	187	193	268	276
	Media CMMP (ES)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Diferența medie CMMP, ÎI 95%	0,2 (-0,7, 1,1)		0,2 (-0,5, 0,9)	
	Valoare p (unilaterală) pentru non-inferioritate†	<0,0001		<0,0001	
Criterii secundare cheie					
CITr la momentul inițial (mmol/l)	Medie (AS)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Modificarea absolută față de valoarea inițială a CITr până în săptămâna 24 (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Media CMMP (ES)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Diferența medie CMMP, ÎI 95%	-8,4 (-10,5, -6,3)		-2,8 (-4,7, -0,9)	
	Valoare p (bilaterală)	<0,0001		0,0034	
Alte criterii secundare §					
Numărul de exacerbări pulmonare până în săptămâna 52	Număr de evenimente	67	90	86	79
	Rată de evenimente pe an	0,32	0,42	0,29	0,26
	Diferența în rata răspunsului, ÎI 95%	-0,10 (-0,24, 0,04)		0,03 (-0,07, 0,13)	
Modificarea absolută față de valoarea inițială a scorului CFQ-R RD până în săptămâna 24 (puncte)	n	186	192	268	270
	Media CMMP (ES)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Diferența medie CMMP, ÎI 95%	2,3 (-0,6, 5,2)		-0,1 (-2,3, 2,1)	
ppFEV ₁ : valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; ÎI: interval de încredere; AS: abatere standard; ES: eroare standard; CFQ-R RD: Chestionarul privind fibroza chistică - revizuit (domeniul respirator); CITr: clorură în transpirație					
Notă: Analizele s-au bazat pe setul complet de analiză (SCA). SCA a fost definit drept toți subiecții randomizați care prezintă mutația alelei CFTR vizate și cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de tratament de studiu.					
* A fost efectuată o perioadă de inducție de 4 săptămâni cu IVA/TEZ/ELX pentru a stabili o valoare inițială a tratamentului.					
† Marja de non-inferioritate prespecificată a fost de -3,0 puncte procentuale					
§ Necontrolat pentru multiplicitate.					

În Studiile 121-102 și 121-103, modificarea absolută medie față de valoarea inițială a ppFEV₁ și modificarea absolută față de valoarea inițială a clorurii în transpirație în săptămâna 24 a fost menținută până în săptămâna 52.

Studiul 121-105

Studiul 121-105 a fost un studiu deschis la persoanele cu FC cu cel puțin o mutație receptivă la IVA/TEZ/ELX. Cohorta B1 a evaluat siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea D-IVA/TEZ/VNZ la un total de 78 persoane cu FC cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (vârsta medie 9,1 ani (interval: 6,2 ani, 12,0 ani), 43,6% femei, 56,4% bărbați) în timpul unei perioade de tratament de 24 săptămâni. În Cohorta B1, toți participanții luau IVA/TEZ/ELX la momentul inițial. Media ppFEV₁ la momentul inițial cu tratamentul IVA/TEZ/ELX a fost de 99,7 puncte procentuale (interval: 29,3, 146,0), scorul mediu CFQ-R RD la momentul inițial cu tratamentul IVA/TEZ/ELX a fost 84,8

(interval 16,7, 100), iar ClTr medie la momentul inițial cu tratamentul IVA/TEZ/ELX a fost 40,4 mmol/l (interval: 11,5 mmol/l, 109,5 mmol/l).

În studiul 121-105, Cohorta B1, siguranța și tolerabilitatea au fost criteriile finale principale. Criteriile finale de evaluare a eficacității au inclus modificarea absolută a ppFEV₁, modificarea absolută a ClTr, modificarea absolută a scorului domeniului respirator CFQ-R și numărul de exacerbări pulmonare (ExP) până în săptămâna 24.

Vezi Tabelul 6 pentru un rezumat al rezultatelor eficacității.

Tabelul 6: Analize de eficacitate, studiul 121-105 (Cohorta B1)		
Analiză	Statistică	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Criterii secundare de eficacitate		
Valoarea inițială ppFEV ₁	Medie (AS)	99,7 (15,1)
Valoarea inițială ClTr	Medie (AS)	40,4 (20,9)
Modificarea absolută a ppFEV ₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte procentuale)	Medie CMMP (Î 95%)	0,0 (-2,0, 1,9)
Modificarea absolută a ClTr față de valoarea inițială până în săptămâna 24 (mmol/l)	Medie CMMP (Î 95%)	-8,6 (-11,0, -6,3)
Modificarea absolută a scorului Domeniului respirator CFQ-R de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte)	Medie CMMP (Î 95%)	3,9 (1,5, 6,3)
Numărul de exacerbări pulmonare până în săptămâna 24	Rată de evenimente pe an	0,15
Î: interval de încredere; ppFEV ₁ : valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă; AS: abatere standard; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică - revizuit		

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu D-IVA/TEZ/VNZ la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în fibroza chistică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica VNZ, TEZ și D-IVA este similară între subiecții adulți sănătoși și persoanele cu FC. După începerea administrării unei doze unice zilnice de D-IVA/TEZ/VNZ, concentrațiile plasmatice ating starea de echilibru în 20 zile pentru VNZ, în 8 zile pentru TEZ și în 8 zile pentru D-IVA.

După administrarea D-IVA/TEZ/VNZ până la atingerea stării de echilibru, raportul de acumulare bazat pe ASC este de aproximativ 6,09 pentru VNZ, 1,92 pentru TEZ și 1,74 pentru D-IVA. Parametrii farmacocinetici cheie pentru D-IVA/TEZ/VNZ la starea de echilibru la persoanele cu FC cu vârsta de 12 ani și peste sunt prezentați în Tabelul 7.

Tabelul 7: Parametrii farmacocinetici medii (AS) ai VNZ, TEZ și D-IVA la starea de echilibru la persoanele cu FC cu vârsta de 12 ani și peste

Doză	Substanță activă	C _{max} (μg/ml)	ASC _{0-24 ore} (μg x oră/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)
AS: abatere standard; C _{max} : concentrație plasmatică maximă observată; ASC _(0-24 ore) : aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp la starea de echilibru.			

Absorbție

VNZ, TEZ și D-IVA sunt absorbite cu un timp median (interval) până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) de aproximativ 7,80 ore (3,70 - 11,9 ore), 1,60 ore (1,40 - 1,70 ore) și, respectiv, 3,7 ore (2,7 - 11,4 ore).

Expunerea la VNZ (ASC) crește de aproximativ 4 până la 6 ori atunci când este administrat cu mese cu conținut lipidic, comparativ cu utilizarea în condiții de repaus alimentar. Expunerea la D-IVA crește de aproximativ 3 până la 4 ori atunci când este administrat cu mese cu conținut lipidic, comparativ cu utilizarea în condiții de repaus alimentar, în timp ce alimentele nu au niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la TEZ (vezi pct. 4.2).

Distribuție

VNZ și D-IVA se leagă în proporție de >99% de proteinele plasmatice, în principal de albumină și glicoproteina alfa 1-acidă. TEZ se leagă în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

După administrarea orală de D-IVA/TEZ/VNZ, volumul aparent de distribuție mediu (AS) al VNZ, TEZ și D-IVA a fost de 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) și, respectiv, 157 l (47,3). VNZ, TEZ și D-IVA nu se repartizează preferențial în eritrocite.

Metabolizare

VNZ este metabolizat extensiv la om, în principal de CYP3A4/5. VNZ nu are metaboliți circulanți majori.

TEZ este metabolizat extensiv la om, în principal de CYP3A4/5. În urma administrării orale a unei doze unice de ¹⁴C-TEZ 100 mg la subiecți sănătoși de sex masculin, M1-TEZ, M2-TEZ și M5-TEZ au fost cei trei metaboliți principali circulanți ai TEZ la om. M1-TEZ are o potență similară celei a TEZ și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M2-TEZ este mult mai puțin activ din punct de vedere farmacologic decât TEZ sau M1-TEZ, iar M5-TEZ nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic. Un alt metabolit circulant minor, M3-TEZ, se formează prin glucuronoconjugarea directă a TEZ.

D-IVA este metabolizat în principal de CYP3A4/5 pentru a forma cei doi metaboliți principali circulanți, M1-D-IVA și M6-D-IVA. M1-D-IVA are aproximativ o cincime din potența D-IVA și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M6-D-IVA nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

Eliminare

După administrarea orală de D-IVA/TEZ/VNZ, valorile medii (AS) ale clearance-ului aparent al VNZ, TEZ și D-IVA au fost 1,18 (0,455) l/oră, 0,937 (0,338) l/oră și, respectiv, 6,52 (2,77) l/oră. Timpii de înjumătățire terminală medii (AS) ai VNZ, TEZ și D-IVA în urma administrării comprimatelor cu combinație în doză fixă de D-IVA/TEZ/VNZ sunt de aproximativ 54,0 (10,1) ore, 92,4 (23,1) ore și,

respectiv, 17,3 (2,67) ore. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, timpii de înjumătățire terminală medii (AS) ai VNZ, TEZ și D-IVA în urma administrării comprimatelor cu combinație în doză fixă de D-IVA/TEZ/VNZ la persoanele cu FC sunt de aproximativ 92,8 (30,2) ore, 22,5 (5,85) ore și respectiv 19,2 (8,71) ore.

Excreție

După administrarea orală de ^{14}C -VNZ în monoterapie, majoritatea radioactivității (91,6%) a fost eliminată în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți.

După administrarea orală de ^{14}C -TEZ ca medicament unic, cea mai mare parte a dozei (72%) s-a excretat în materiile fecale (nemodificată sau sub formă de M2-TEZ) și aproximativ 14% a fost recuperată în urină (în mare parte sub formă de M2-TEZ), rezultând o recuperare globală medie de 86% în decurs de până la 26 zile după administrarea dozei.

Datele preclinice indică faptul că majoritatea ^{14}C -D-IVA se excretă în materiile fecale. Principalii metaboliți excretați ai D-IVA au fost M1-D-IVA și M6-D-IVA. Se așteaptă ca excreția D-IVA la om să fie similară cu cea a IVA, pe baza structurii similare (izotopolog deuterat) și a datelor non-clinice.

După administrarea orală de ^{14}C -IVA în monoterapie, majoritatea IVA (87,8%) a fost eliminată în materiile fecale, după conversie metabolică. A existat o eliminare minimă a IVA și a metaboliților săi în urină (numai 6,6% din IVA a fost recuperat în urină).

Insuficiență hepatică

D-IVA/TEZ/VNZ nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh). În urma administrării unei doze unice de D-IVA/TEZ/VNZ, subiecții cu insuficiență hepatică moderată au prezentat o expunere totală la VNZ cu aproximativ 30% mai mică, o expunere totală la TEZ comparabilă și o expunere totală la D-IVA cu 20% mai mică, în comparație cu subiecții sănătoși potriviți din punct de vedere demografic.

Insuficiență renală

Excreția urinară a VNZ, TEZ și D-IVA este neglijabilă (vezi Eliminare).

VNZ în monoterapie sau în asociere cu TEZ și D-IVA nu a fost studiat la persoanele cu FC cu insuficiență renală severă (RFGc mai mică de 30 ml/min) sau la persoanele cu FC cu boală renală în stadiu terminal. Pe baza analizei farmacocinetice (FC) populaționale, expunerile la VNZ par similare la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($N = 126$; RFGc 60 până la mai puțin de 90 ml/min/1,73 m²) și moderată ($N = 2$; RFGc 30 până la mai puțin de 60 ml/min/1,73 m²), comparativ cu cei cu funcție renală normală ($N = 580$; RFGc 90 ml/min/1,73 m² sau mai mare).

Pe baza analizei FC populaționale, expunerea la TEZ a fost similară la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($N = 172$; RFGc 60 până la mai puțin de 90 ml/min/1,73 m²) și moderată ($N = 8$; RFGc 30 până la mai puțin de 60 ml/min/1,73 m²), comparativ cu cei cu funcție renală normală ($N = 637$; RFGc 90 ml/min/1,73 m² sau mai mare).

Pe baza analizei FC populaționale, expunerea la D-IVA a fost similară la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($N = 132$; RFGc 60 până la mai puțin de 90 ml/min/1,73 m²) și moderată ($N = 2$; RFGc 30 până la mai puțin de 60 ml/min/1,73 m²), comparativ cu cei cu funcție renală normală ($N = 577$; RFGc 90 ml/min/1,73 m² sau mai mare) (vezi pct. 4.2).

Rasă

Rasa nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la VNZ pe baza analizei FC populaționale la persoane caucaziene ($N = 664$) și non-caucaziene ($N = 44$). Rasele non-caucaziene au fost reprezentate de 9 persoane aparținând rasei negre sau afro-americane, 7 persoane

asiatice, 7 persoane cu origine rasială multiplă, 2 persoane amerindieni sau nativi din Alaska, 2 persoane cu altă origine etnică și 17 cazuri necolectate.

Datele FC populaționale foarte limitate indică o expunere comparabilă la TEZ la persoanele caucaziene (N = 652) și non-caucaziene (N = 8). Rasele non-caucaziene au fost reprezentate de 5 persoane aparținând rasei negre sau afro-americane și 3 nativi hawaiieni sau alți nativi ai insulelor din Pacific.

Rasa nu a avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra FC a D-IVA la persoanele caucaziene (N = 670) și non-caucaziene (N = 41) pe baza unei analize FC populaționale. Rasele non-caucaziene au fost reprezentate de 18 persoane aparținând rasei negre sau afro-americane, 2 persoane asiatice, 3 persoane cu origine rasială multiplă, 1 persoană cu altă origine etnică și 17 cazuri necolectate.

Sex

Pe baza analizei FC populaționale, nu există diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește expunerea la VNZ (433 bărbați, comparativ cu 275 femei), TEZ și D-IVA între bărbați și femei.

Vârștnici

Studiile clinice cu D-IVA/TEZ/VNZ au inclus 2 persoane cu FC cu vârsta de 65 ani și peste. Acest număr nu este suficient pentru a determina dacă acestea răspund diferit față de persoanele cu FC mai tinere (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 18 ani

Expunerile la VNZ, TEZ și D-IVA observate în studiile de fază 3, determinate utilizând analiza FC populațională, sunt prezentate pe grupe de vârstă în Tabelul 8. Expunerile la VNZ, TEZ și D-IVA la persoanele cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 18 ani se încadrează în intervalul observat la adulții cu FC.

Tabelul 8: Media (AS) expunerii la vanzacaftor, tezacaftor și deutivacaftor pe grupe de vârstă						
Grupă de vârstă	Greutate	Doză	VNZ ASC_{0-24 ore} (μg x oră/ml)	TEZ ASC_{0-24 ore} (μg x oră/ml)	M1-TEZ ASC_{0-24 ore} se (μg x oră/ml)	D-IVA ASC_{0-24 ore} (μg x oră/ml)
între 6 și <12 ani	<40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg qd/ TEZ 60 mg qd/ D-IVA 150 mg qd	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
între 12 și <18 ani	- (N = 66)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 ani	- (N = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
AS: abatere standard; ASC _{0-24 ore} : aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp la starea de echilibru; qd: o dată pe zi.						

5.3 Date preclinice de siguranță

Vanzacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Fertilitatea și sarcina

VNZ nu a fost teratogen la șobolani la doze de 10 mg/kg/zi și la iepuri la doze de 40 mg/kg/zi (de aproximativ 30 și, respectiv, 22 de ori DMRO, pe baza valorilor ASC ale VNZ).

VNZ nu a avut efecte asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii la șobolani la doze administrate oral de până la 12,5 mg/kg/zi la masculi și 10 mg/kg/zi la femele (aproximativ de 19 ori DMRO pentru masculi și de 30 ori DMRO pentru femele, pe baza valorii ASC a vanzacaftorului). La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al VNZ.

Tezacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al TEZ.

Studiile privind toxicitatea la șobolani tineri expuși postnatal între ziua 7 și 35 (ZPN 7-35) au evidențiat mortalitate și moribunditate, chiar și la doze scăzute. Constatările au fost dependente de doză și în general mai severe atunci când administrarea de tezacaftor a fost inițiată mai precoce în perioada postnatală. Expunerea la șobolan în perioada cuprinsă între ZPN 21-49 nu a evidențiat toxicitate la cea mai mare doză, care a fost de aproximativ două ori mai mare decât expunerea prevăzută la om. Tezacaftor și metabolitul său, M1-TEZ sunt substraturi ale glicoproteinei P. Valorile cerebrale mai scăzute ale activității glicoproteinei P la șobolanii mai tineri au avut ca rezultat valori cerebrale mai mari ale tezacaftor și M1-TEZ. Aceste constatări sunt probabil irelevante pentru populația indicată de copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, pentru care valorile expresiei glicoproteinei P sunt echivalente cu valorile observate la adulți.

Sarcina și alăptarea

TEZ nu a avut efecte asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii la șobolani la doze administrate oral de până la 200 mg/kg/zi la masculi și 100 mg/kg/zi la femele (aproximativ de 3 ori DMRO pentru masculi și de 3 ori DMRO pentru femele, pe baza valorii ASC a tezacaftorului).

Deutivacaftor

D-IVA este un izotopolog deuterat al IVA, cu o extrapolare a profilului de toxicitate stabilit în cadrul unui studiu privind toxicitatea la șobolan, cu durata de 13 săptămâni. Nu s-au desfășurat alte studii privind toxicitatea pentru D-IVA, deoarece datele din studiile cu IVA sunt considerate suficiente pentru a demonstra profilul de toxicitate al D-IVA.

În ceea ce privește IVA, datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Sarcina și alăptarea (IVA)

NOAEL pentru rezultatele privind fertilitatea a fost de 100 mg/kg/zi (de 8 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate ale IVA și ale metaboliților săi) la șobolanii masculi și de 100 mg/kg/zi (de 5 ori DMRO pe baza valorilor ASC însumate ale IVA și ale metaboliților săi) la femelele de șobolan.

Într-un studiu pre- și post-natal, IVA a redus indicii de supraviețuire și lactație și a cauzat reducerea greutateii corporale a puilor. NOAEL pentru viabilitatea și creșterea puilor determină o valoare de expunere de aproximativ 5 ori mai mare decât expunerea sistemică la IVA și metaboliți săi la oamenii adulți în cazul utilizării DMRO. La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al IVA.

Animale tinere

S-au observat manifestări de cataractă la șobolanii tineri la care medicamentul a fost administrat din Ziua 7 până în Ziua 35 după naștere, în doze de IVA 10 mg/kg și zi și mai mari (de 0,3 ori DMRO pe baza expunerii sistemice la IVA și metaboliții principali ai acestuia). Aceste manifestări nu au fost observate la fetele ale căror mame au fost tratate cu IVA în perioada de gestație din ziua 7 până în ziua 17, la puii de șobolan expuși la IVA într-o oarecare măsură prin ingestia de lapte până în ziua 20 după naștere, la șobolanii cu vârsta de 7 săptămâni sau la câinii cu vârsta cuprinsă între 3,5 și 5 luni tratați cu IVA. Nu se cunoaște relevanța potențială a acestor aspecte la om (vezi pct. 4.4).

Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

Studiile privind toxicitatea după doze repetate pentru asocierea de VNZ, TEZ și D-IVA, cu administrare concomitentă, derulate la șobolani, pentru a evalua potențialul de toxicitate aditivă și/sau sinergică, nu au demonstrat toxicități sau interacțiuni neașteptate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică (E468)
Hipromeloză (E464)
Hipromeloză acetat succinat
Stearat de magneziu (E470b)
Celuloză microcristalină (E460(i))
Laurilsulfat de sodiu (E487)

Filmul comprimatului

Carmin (E120)
Lac de aluminiu Albastru strălucitor FCF (E133)
Hidroxipropilceluloză (E463)
Hipromeloză (E464)
Oxid roșu de fer (E172)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister termoformat alcătuit din film de PCTFE (policlorotrifluoroetilenă) laminat cu film de PVC (policlorură de vinil) și sigilat cu un capac din folie pentru blister (aluminiu).

Mărimi de ambalaj

Deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg comprimate filmate

Alyftrek – Ambalaj cu 56 de comprimate (4 blistere a câte 14 comprimate)

Deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg comprimate filmate

Alyftrek – Ambalaj cu 84 de comprimate (4 blistere a câte 21 de comprimate)

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlanda de Nord
BT63 5UA
Marea Britanie

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): (VX24-121-107): Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea și siguranța deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor în tratamentul fibrozei chistice la persoanele cu vârsta de 6 ani și peste care prezintă cel puțin o mutație non-Clasa I în gena regulatorului conductanței transmembranare a fibrozei chistice (CFTR), inclusiv persoanele care prezintă două mutații non- <i>F508del</i> (de exemplu, N1303K, splicing non-canonic și mutații susținute de datele FRT), deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu non-intervențional bazat pe date dintr-un registru de pacienți, conform unui protocol convenit.	RSC final, decembrie 2030

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimate filmate
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține deutivacaftor 125 mg, tezacaftor 50 mg și vanzacaftor calcic dihidrat, echivalent cu vanzacaftor 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Înghițiți comprimatele întregi.

Luați comprimatele cu alimente cu conținut lipidic.

Luați două comprimate o dată pe zi

Deschideți

Introduceți urechiușa mai jos pentru a închide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1943/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimate filmate
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține deutivacaftor 50 mg, tezacaftor 20 mg și vanzacaftor calcic dihidrat, echivalent cu vanzacaftor 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

84 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Înghițiți comprimatele întregi.

Luați comprimatele cu alimente cu conținut lipidic.

Luați trei comprimate o dată pe zi

Deschideți

Introduceți urechiușa mai jos pentru a închide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1943/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimate filmate
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimate filmate
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Alyftrek și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Alyftrek
3. Cum să luați Alyftrek
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Alyftrek
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Alyftrek și pentru ce se utilizează

Alyftrek este un comprimat care conține trei substanțe active: deutivacaftor, tezacaftor și vanzacaftor.

Alyftrek este destinat persoanelor cu vârsta de 6 ani și peste care au FC cu cel puțin o mutație în gena *CFTR* (*regulator de conductanță transmembranară a fibrozei chistice*) care este receptivă la Alyftrek. Fibroza chistică (FC) este o afecțiune moștenită în care plămânii și sistemul digestiv se pot înfunda cu un mucus gros și lipicios. Alyftrek este destinat ca tratament pe termen lung.

Alyftrek acționează asupra unei proteine numite CFTR. Proteina este deteriorată la unele persoane cu FC, dacă acestea au o mutație în gena CFTR. Vanzacaftorul și tezacaftorul cresc cantitatea de proteină CFTR la suprafața celulei, în timp ce deutivacaftorul face ca proteina să funcționeze mai bine.

Alyftrek vă ajută la respirație prin îmbunătățirea funcției pulmonare. Veți observa, de asemenea, că nu vă îmbolnăviți la fel de des sau că este mai ușor să creșteți în greutate.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Alyftrek

Nu luați Alyftrek

- **Dacă sunteți alergic** la deutivacaftor, tezacaftor, vanzacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Discutați cu medicul dumneavoastră și nu luați comprimatele dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

- La unii pacienți care iau ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor, un medicament care are aceleași substanțe sau substanțe similare cu Alyftrek, **s-au observat afectare a ficatului și deteriorare a funcției ficatului la persoane cu și fără afecțiuni ale ficatului**. Deteriorarea funcției ficatului poate fi gravă și este posibil să necesite transplant.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu ficatul** sau ați avut în trecut.

Medicul dumneavoastră vă va efectua anumite **teste de sânge pentru a vă verifica ficatul** înainte de a lua și în timp ce luați Alyftrek, în special dacă analizele de sânge au indicat în trecut concentrații crescute ale enzimelor ficatului. Creșterea valorilor enzimelor ficatului în sânge este frecventă la pacienții cu FC și la cei care iau Alyftrek.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne ale problemelor cu ficatul. Acestea sunt enumerate la pct. 4.

- Depresia și anxietatea au fost raportate la pacienții care iau Alyftrek. La unii pacienți care iau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, un medicament care are aceleași substanțe sau substanțe similare cu Alyftrek, au fost raportate modificări ale comportamentului și tulburări de somn. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (sau o persoană care ia acest medicament) manifestați oricare dintre următoarele simptome, care ar putea fi semne de depresie sau alte tulburări psihice:** stare de tristețe sau dispoziție modificată, anxietate, stare de disconfort emoțional sau gânduri de a vă face rău sau de sinucidere, dificultăți de somn și/sau comportament anormal (vezi pct. 4).
- **Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu rinichii** sau dacă ați avut în trecut.
- **Dacă aveți două mutații de clasă I** (mutații cunoscute că nu produc proteina CFTR), nu trebuie să luați Alyftrek, deoarece nu se așteaptă să răspundeți la acest medicament.
- **Adresați-vă medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul cu Alyftrek dacă vi s-a efectuat **un transplant de organ**.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă ați luat înainte un alt medicament cu tezacaftor sau ivacaftor și ați întrerupt temporar sau definitiv administrarea din cauza reacțiilor adverse**. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă vadă mai des.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați contracepție hormonală** (contraceptive) – de exemplu, femeile care utilizează pilule contraceptive. Aceasta poate însemna că este mai probabil să dezvoltați o erupție trecătoare pe piele în timp ce luați Alyftrek. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dezvoltați o erupție pe piele în timp ce luați Alyftrek.
- **Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze anumite controale la nivelul ochilor** înainte de tratamentul cu Alyftrek și pe durata acestuia. Opacifierea cristalinului ocular (cataractă), fără niciun efect asupra vederii, a apărut la unii copii și adolescenți care au luat ivacaftor, care este similar cu deutivacaftorul, una dintre substanțele active ale Alyftrek.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Nu administrați acest medicament copiilor sub vârsta de 6 ani, deoarece nu se știe dacă Alyftrek este sigur și eficient la această grupă de vârstă.

Alyftrek împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Unele medicamente pot afecta modul în care funcționează Alyftrek sau pot face ca reacțiile adverse să fie mai probabile. Îndeosebi, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați

oricare dintre medicamentele enumerate mai jos. Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza din aceste medicamente, dacă le luați.

- **Medicamente antifungice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice). Acestea includ fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol și voriconazol.
- **Medicamente antibiotice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene). Acestea includ claritromicină, eritromicină, rifampicină, rifabutină și telitromicină.
- **Medicamente anticonvulsivante** (utilizate pentru tratamentul crizelor epileptice sau convulsiilor). Acestea includ carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.
- **Medicamente din plante**. Acestea includ sunătoare (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresoare** (utilizate după transplantul de organe). Acestea includ ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus.
- **Glicozide cardiace** (utilizate pentru tratamentul unor afecțiuni cardiace). Acestea includ digoxină.
- **Medicamente anticoagulante** (utilizate pentru a preveni cheagurile de sânge). Acestea includ warfarină.
- **Medicamente pentru diabet**. Acestea includ glimepiridă și glipizidă.
- **Medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale**. Acestea includ verapamil.

Alyftrek împreună cu alimente și băuturi

Evitați alimentele sau băuturile care conțin grepfrut în timpul tratamentului, deoarece acestea pot crește reacțiile adverse la Alyftrek, prin creșterea cantității de Alyftrek din organismul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, **adresați-vă medicului pentru recomandări** înainte de a lua acest medicament.

- **Sarcina:** Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți ce este mai bine pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.
- **Alăptarea:** Tezacaftorul a fost detectat la sugarii alăptați. Nu există informații suficiente pentru a determina dacă vanzacaftorul sau deutivacaftorul trece în laptele matern, dar ivacaftorul a fost detectat la sugarii alăptați. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiul alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră, pentru a vă ajuta să decideți dacă să întrerupeți alăptarea sau tratamentul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Alyftrek poate provoca amețală. Dacă sunteți afectat de amețală, nu conduceți vehicule sau biciclete și nu folosiți utilaje.

Alyftrek conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Alyftrek

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Comprimatele Alyftrek sunt disponibile în două concentrații diferite. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră.

Doza recomandată pentru persoanele cu vârsta de 6 ani și peste:

Greutate	Doză pe zi	Concentrația comprimatelor
Mai puțin de 40 kg	Trei comprimate Alyftrek de formă rotundă , o dată pe zi	deutivacaftor 50 mg / tezacaftor 20 mg / vanzacaftor 4 mg

Greutate	Doză pe zi	Concentrația comprimatelor
40 kg sau mai mult	Două comprimate Alyftrek în formă de capsulă, o dată pe zi	deutivacaftor 125 mg / tezacaftor 50 mg / vanzacaftor 10 mg

Luați comprimatele Alyftrek cu alimente care conțin grăsimi. Exemple de mâncăruri sau gustări care conțin grăsimi sunt cele preparate cu unt sau ulei sau cele care conțin ouă. Alte mâncăruri cu grăsimi sunt:

- Brânză, lapte integral, produse lactate din lapte integral, iaurt, ciocolată
- Carne, pește gras
- Avocado, humus, produse pe bază de soia (tofu)
- Nuci, batoane nutritive sau băuturi care conțin grăsimi

Evitați consumul de alimente și băuturi care conțin grepfrut în timp ce luați Alyftrek. Vezi Alyftrek împreună cu alimente și băuturi la pct. 2 pentru mai multe detalii.

Înghițiți comprimatele întregi. Nu mestecați, zdrobiți sau divizați comprimatele înainte de a le înghiți.

Luați la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele sunt destinate administrării orale.

Trebuie să luați în continuare toate medicamentele pe care le utilizați, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să le opriți.

Dacă aveți probleme moderate ale ficatului, acest medicament nu este recomandat, dar medicul dumneavoastră va decide dacă este adecvat să luați acest medicament.

Dacă aveți probleme severe ale ficatului, nu trebuie să luați acest medicament. Vezi și *Atenționări și precauții* la pct. 2.

Dacă luați mai mult Alyftrek decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări. Dacă puteți, luați medicamentul și acest prospect cu dumneavoastră. Puteți manifesta reacții adverse, inclusiv cele menționate la pct. 4 de mai jos.

Dacă uitați să luați Alyftrek

Dacă uitați o doză, calculați cât timp a trecut de la doza pe care ați uitat-o.

- **Dacă au trecut mai puțin de 6 ore** de când ați uitat o doză, luați comprimatele uitate cât mai curând posibil. Apoi reveniți la programul dumneavoastră obișnuit.
- **Dacă au trecut mai mult de 6 ore** de la doza uitată, omiteți doza uitată și continuați cu programul obișnuit a doua zi.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

Dacă încetați să luați Alyftrek

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să continuați să luați Alyftrek. Este important să luați acest medicament cu regularitate. Nu faceți modificări decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Posibilele semne ale problemelor cu ficatul

Creșterea valorilor enzimelor hepatice din sânge este frecventă la persoanele cu FC și la cei care iau Alyftrek. Acestea pot fi semne ale problemelor cu ficatul:

- Durere sau disconfort la nivelul părții superioare drepte a stomacului (abdomenului)
- Îngălbenire a pielii sau a părții albe a ochilor
- Pierdere a poftei de mâncare
- Greață sau vărsături
- Urină de culoare închisă

Depresie: semnele acesteia includ stare de tristețe sau dispoziție modificată, anxietate, stare de disconfort emoțional.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Creștere a valorilor enzimelor hepatice (semne de stres asupra ficatului)
- Durere de cap
- Diaree
- Durere de burtă (abdominală)
- Nas înfundat (congestie nazală)
- Infecție la nivelul tractului respirator superior (nas și gât)
- Gripă
- Înroșire sau durere în gât (durere orofaringiană)
- Amețeală
- Prezență de bacterii în spută

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Depresie
- Erupecie trecătoare pe piele
- Creștere a valorii creatinfosfokinazei (semn de distrugere musculară) observată în analizele de sânge
- Anxietate
- Scurgeri nazale (rinită)
- Dureri ale urechilor
- Disconfort la nivelul urechilor
- Înroșire a gâtului (eritem faringian)
- Țiuit sau bâzâit în urechi (tinitus)
- Creștere a fluxului de sânge către timpan, care poate cauza înroșire și inflamație (hiperemie a membranei timpanice)
- Probleme cu nervii din urechea internă, care pot afecta auzul și echilibrul (tulburare vestibulară)
- Probleme ale sinusurilor (congestie sinusală)
- Greață (senzație de rău)
- Noduli mamari (formațiune mamară)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Inflamație a sânelui
- Ureche înfundată (congestie auriculară)
- Mărire a sânelor la bărbați (ginecomastie)
- Probleme la nivelul mamelonului
- Durere la nivelul mamelonului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Alyftrek

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Alyftrek

- Substanțele active sunt deutivacaftor, tezacaftor și vanzacaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deutivacaftor 50 mg, tezacaftor 20 mg și vanzacaftor calcic dihidrat, echivalent cu vanzacaftor 4 mg.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține deutivacaftor 125 mg, tezacaftor 50 mg și vanzacaftor calcic dihidrat, echivalent cu vanzacaftor 10 mg.

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului: croscarmeloză sodică (E468), hipromeloză (E464), acetat succinat de hipromeloză, stearat de magneziu (E470b), celuloză microcristalină (E460(i)) și laurilsulfat de sodiu (E487).
- Filmul comprimatului: carmin (E120), lac de aluminiu Albastru strălucitor FCF (E133), hidroxipropilceluloză (E463), hipromeloză (E464), oxid roșu de fer (E172), talc (E553b) și dioxid de titan (E171).

Vezi sfârșitul de la pct. 2 pentru informații importante despre conținutul Alyftrek.

Cum arată Alyftrek și conținutul ambalajului

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare violet, de formă rotundă, marcate cu „V4” pe o față și netede pe cealaltă față.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg se prezintă sub formă comprimate filmate de culoare violet, în formă de capsulă, marcate cu „V10” pe o față și netede pe cealaltă față.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlanda de Nord
BT63 5UA
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.