

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmsko obložene tablete
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg devtivakaftorja (deutivacaftor), 20 mg tezakaftorja (tezacaftor) in kalcijev vanzakaftorat dihidrat v količini, ki ustreza 4 mg vanzakaftorja (vanzacaftor).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg devtivakaftorja (deutivacaftor), 50 mg tezakaftorja (tezacaftor) in kalcijev vanzakaftorat dihidrat v količini, ki ustreza 10 mg vanzakaftorja (vanzacaftor).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmsko obložene tablete

Vijolična, okrogla tableta z vtisnjenim "V4" na eni strani in brez oznak na drugi strani (premer 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Vijolična tableta v obliki kapsule z vtisnjenim "V10" na eni strani in brez oznak na drugi strani (premer 15 mm × 7 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete zdravila Alyftrek so indicirane za zdravljenje cistične fibroze (CF) pri osebah, starih 6 let in več, ki imajo vsaj eno mutacijo gena za regulacijo transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (*CFTR* - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ki ni razreda I (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Alyftrek smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem CF. Če ima oseba s CF neznan genotip, je treba izvesti genotipizacijo z uporabo natančne in validirane metode, da se potrdi prisotnost vsaj ene mutacije *CFTR*, ki je odzivna na podlagi kliničnih in/ali podatkov *in vitro* (z uporabo genotipskega testa) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Alyftrek se sme uporabljati samo pri bolnikih z diagnozo CF. Diagnozo CF je treba postaviti na podlagi diagnostičnih smernic in klinične presoje.

Samo majhno število ljudi s CF ima mutacije, ki niso navedene v preglednici 4 in utegnejo biti odzivne na zdravljenje. V teh primerih lahko zdravljenje pride v poštev, če zdravnik meni, da morebitne koristi odtehtajo morebitna tveganja, in pod skrbnim medicinskim nadzorom. Izključeni so ljudje s CF z dvema (ničelnima) mutacijama razreda I (mutacije, za katere je znano, da ne proizvedejo beljakovine CFTR), saj se ne pričakuje, da se bodo odzvali na zdravljenje z modulatorjem (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Spremljanje transaminaz (ALT in AST) in celokupnega bilirubina je priporočljivo za vse bolnike pred uvedbo zdravljenja, nato pa prvo leto zdravljenja vsake 3 mesece in pozneje enkrat na leto. Pri bolnikih z anamnezo bolezni jeter ali zvišanimi transaminazami je treba razmisliti o pogostnejšem spremljanju (glejte poglavje 4.4).

Odraslim in pediatričnim bolnikom, starim 6 let ali več, je treba zdravilo odmerjati v skladu s preglednico 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje za osebe s CF, stare 6 let in več		
Starost	Telesna masa	Dnevni odmerek (enkrat na dan)
≥ 6 let	< 40 kg	Tri tablete 50 mg devtivakaftorja/20 mg tezakaftorja/4 mg vanzakaftorja
	≥ 40 kg	Dve tableti 125 mg devtivakaftorja/50 mg tezakaftorja/10 mg vanzakaftorja

Vsak odmerek je treba zaužiti v celoti skupaj s hrano, ki vsebuje maščobe, in sicer enkrat dnevno približno ob istem času vsak dan (glejte Način uporabe).

Izpuščen odmerek

Če je od izpuščenega odmerka minilo 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmerek vzeti takoj, ko je mogoče, naslednji dan pa nadaljevati s prvotnim urnikom jemanja.

Če je od izpuščenega odmerka minilo več kot 6 ur, je treba pozabljeni odmerek izpustiti in naslednji dan nadaljevati s prvotnim urnikom jemanja.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Kadar zdravilo uporabljamo skupaj z zmernimi zaviralci CYP3A (npr. flukonazolom, eritromicinom, verapamilom) ali skupaj z močnimi zaviralci CYP3A (kot so npr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin ali klaritromicin), je treba odmerek zmanjšati v skladu s preglednico 2 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Preglednica 2: Načrt odmerjanja pri sočasni uporabi z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A			
Starost	Telesna masa	Zmerni zaviralci CYP3A	Močni zaviralci CYP3A
≥ 6 let	< 40 kg	Dve tableti 50 mg devtivakaftorja/20 mg tezakaftorja/4 mg vanzakaftorja vsak drugi dan	Dve tableti 50 mg devtivakaftorja/20 mg tezakaftorja/4 mg vanzakaftorja enkrat na teden

Preglednica 2: Načrt odmerjanja pri sočasni uporabi z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A			
Starost	Telesna masa	Zmerni zaviralci CYP3A	Močni zaviralci CYP3A
	≥ 40 kg	Ena tableta 125 mg devtivakaftorja/50 mg tezakaftorja/10 mg vanzakaftorja vsak drugi dan	Ena tableta 125 mg devtivakaftorja/50 mg tezakaftorja/10 mg vanzakaftorja enkrat na teden

Posebne populacije

Starejši

Za populacijo starejših bolnikov ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Blaga okvara jeter (razred A po Child-Pughu)

Ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja. Teste delovanja jeter je treba natančno spremljati (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Zmerna okvara jeter (razred B po Child-Pughu)

Uporaba se ne priporoča. O D-IVA/TEZ/VNZ razmislite le, kadar obstaja jasna medicinska potreba in korist pretehta tveganje. V primeru uporabe ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja. Teste delovanja jeter je treba natančno spremljati (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughu)

Zdravilo se ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Ni priporočil glede prilagoditev odmerjanja za osebe s CF, ki imajo blago ali zmerno okvaro ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic ni izkušenj (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost D-IVA/TEZ/VNZ pri otrocih, starih manj kot 6 let, še nista bili dokazani. Podatkov iz kliničnih preskušanj ni na voljo. D-IVA/TEZ/VNZ se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 1 leta, zaradi varnostnih ugotovitev na mladičih podgan pri uporabi tezakaftorja (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Bolnikom s CF je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele. Tablet ne smejo žvečiti, zdrobiti ali prelomiti, preden jih pogoltnejo, saj trenutno ni na voljo kliničnih podatkov, ki bi podpirali druge načine uporabe.

Tablete je treba jemati skupaj s hrano, ki vsebuje maščobe. Primeri obrokov ali prigrizkov, ki vsebujejo maščobe, so tisti, ki so pripravljene z maslom ali olji, ali tisti, ki vsebujejo jajca, sire, oreške, polnomastno mleko ali meso (glejte poglavje 5.2).

Bolniki naj se med zdravljenjem izogibajo hrani in pijači, ki vsebuje grenivko (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zvišane transaminaze in poškodba jeter

O primerih odpovedi jeter, ki so vodili v presaditev jeter, so poročali v prvih 6 mesecih zdravljenja pri bolnikih s predhodno obstoječo napredovalo boleznijo jeter in brez nje, ki so jemali zdravilo, ki vsebuje eleksaftor, tezakaftor in ivakaftor, ki vsebuje eno enako (tezakaftor) in eno podobno (ivakaftor) učinkovino kot zdravilo Alyftrek. Zvišane transaminaze so pogoste pri osebah s CF in opazili so jih pri nekaterih osebah s CF, ki so se zdravile z D-IVA/TEZ/VNZ (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so jemali IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA, so bile zvišane transaminaze včasih povezane s sočasnim zvišanjem celokupnega bilirubina. Ocenjevanje transaminaz (ALT in AST) in celokupnega bilirubina je priporočljivo za vse osebe s CF pred uvedbo zdravljenja, nato pa prvo leto zdravljenja vsake 3 mesece in pozneje enkrat na leto. Pri bolnikih s CF z anamnezo bolezni jeter ali zvišanih transaminaz je treba razmisliti o pogostnejšem spremljanju.

Zdravljenje je treba prekiniti ter takoj izmeriti serumske transaminaze in celokupni bilirubin, če bolnik razvije klinične znake ali simptome, ki kažejo na poškodbo jeter (npr. zlatenica in/ali temen urin, nepojasnjena navzea ali bruhanje, bolečine v desnem zgornjem kvadrantu ali anoreksija). Dajanje zdravila je treba prekiniti, če je vrednost ALT ali AST > 5-krat višja od zgornje meje normalnih vrednosti (ULN - upper limit of normal) ali če je vrednost ALT ali AST > 3 × ULN in bilirubin > 2 × ULN. Laboratorijske preiskave je treba natančno spremljati, dokler nenormalnosti ne izzvenijo. Nato je treba pretehtati koristi in tveganja ponovnega začetka zdravljenja (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2). Bolnike, ki nadaljujejo zdravljenje po prekinitvi, je treba natančno spremljati.

Pri osebah s CF s predhodno obstoječo napredovalo boleznijo jeter (npr. cirozo, portalno hipertenzijo) uporabljajte D-IVA/TEZ/VNZ previdno in samo, če pričakujete, da bodo koristi odtehtale tveganja. Če zdravilo uporabljate pri teh bolnikih, jih morate po uvedbi zdravljenja natančno spremljati (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Bolniki, ki so zaradi neželenih učinkov prenehali ali prekinili zdravljenje zdravilom, ki vsebuje tezakaftor ali ivakaftor

Podatkov o varnosti D-IVA/TEZ/VNZ pri bolnikih, ki so predhodno zaradi neželenih učinkov prenehali ali prekinili zdravljenje zdravilom, ki vsebuje tezakaftor ali ivakaftor, ni na voljo. Pred uporabo D-IVA/TEZ/VNZ pri teh bolnikih je treba pretehtati koristi in tveganja. Če se D-IVA/TEZ/VNZ uporablja pri teh bolnikih, jih je treba natančno spremljati, kot je klinično primerno.

Okvara jeter

Zdravljenje bolnikov z zmerno okvaro jeter ni priporočljivo. Pri osebah s CF z zmerno okvaro jeter smemo o uporabi D-IVA/TEZ/VNZ razmisliti le, če obstaja jasna medicinska potreba in pričakovane koristi odtehtajo tveganja. V primeru uporabe prilagoditev odmerka ni potrebna.

Bolnikov s hudo okvaro jeter ne smemo zdraviti z D-IVA/TEZ/VNZ (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Depresija in druge psihiatrične motnje

Pri bolnikih, zdravljenih z D-IVA/TEZ/VNZ, so poročali o depresiji in anksioznosti. O primerih sprememb vedenja in nespečnosti so poročali pri bolnikih, ki so jemali zdravilo, ki vsebuje eleksaftor, tezakaftor in ivakaftor, ki vsebuje eno enako (tezakaftor) in eno podobno (ivakaftor) učinkovino kot zdravilo Alyftrek.

V nekaterih primerih so poročali o izboljšanju simptomov po prekinitvi zdravljenja. Bolnike (in skrbnike) je treba opozoriti na potrebo po spremljanju glede depresivnega razpoloženja, samomorilnih misli, motenj spanja ali nenavadnih sprememb vedenja ter jim naročiti, naj obvestijo zdravnika, če se ti simptomi pojavijo (glejte poglavje 4.8).

Okvara ledvic

Ni izkušenj z D-IVA/TEZ/VNZ pri osebah s CF s hudo okvaro ledvic/končno odpovedjo ledvic, zato se pri tej populaciji priporoča previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Mutacije, ki se verjetno ne bodo odzvale na zdravljenje z modulatorjem

Za bolnike z genotipom, ki ga sestavljata dve mutaciji *CFTR*, za kateri je znano, da ne proizvedeta beljakovine CFTR (tj. dve mutaciji razreda I), se ne pričakuje, da se bodo odzvali na zdravljenje.

Klinične študije, v katerih so primerjali D-IVA/TEZ/VNZ s TEZ/IVA ali IVA

Opravili niso nobene klinične študije, v kateri bi neposredno primerjali D-IVA/TEZ/VNZ s TEZ/IVA ali IVA pri bolnikih, ki niso imeli različic *F508del*.

Bolniki po presaditvi organov

D-IVA/TEZ/VNZ niso proučili pri osebah s CF, ki so imele presaditev organov. Zato se uporaba zdravila pri bolnikih s presajenimi organi ne priporoča. V primeru uporabe glejte poglavje 4.5 za medsebojno delovanje s pogosto uporabljanimi imunosupresivi.

Dogodki z izpuščajem

Pogostnost dogodkov z izpuščajem je bila pri ženskah večja kot pri moških, zlasti pri ženskah, ki so jemale hormonske kontraceptive. Vloge hormonskih kontraceptivov pri pojavu izpuščaja ni mogoče izključiti. Pri osebah s CF, ki jemljejo hormonske kontraceptive in se jim pojavi izpuščaj, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z D-IVA/TEZ/VNZ in hormonskimi kontraceptivi. Ko izpuščaj izzveni, je treba pretehtati, ali je primerna ponovna uvedba D-IVA/TEZ/VNZ brez hormonskih kontraceptivov. Če se izpuščaj ne ponovi, je mogoče razmisliti o nadaljevanju uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Starejši

V klinične študije D-IVA/TEZ/VNZ ni bilo vključeno zadostno število oseb s CF, starih 65 let ali več, da bi ugotovili, ali je odziv pri teh bolnikih drugačen kot pri mlajših odraslih. Priporočila glede odmerjanja temeljijo na farmakokinetičnem profilu in znanju iz študij s tezakaftorjem/ivakaftorjem (TEZ/IVA) v kombinaciji z ivakaftorjem (IVA) in z monoterapijo z ivakaftorjem (IVA) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Induktorji CYP3A

Pričakuje se, da se bodo izpostavljenosti vanzakaftorju (VNZ), tezakaftorju (TEZ) in devtivakaftorju (D-IVA) z uporabo zmernih ali močnih induktorjev CYP3A zmanjšale, kar lahko privede do zmanjšanja učinkovitosti D-IVA/TEZ/VNZ; zato sočasna uporaba z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A

Izpostavljenosti VNZ, TEZ in D-IVA se zvečajo ob sočasnem dajanju z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A. Zato je treba odmerke zmanjšati, kadar se uporablja sočasno z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Katarakte

Pri osebah s CF, mlajših od 18 let, ki so bile zdravljene z režimi, ki vsebujejo ivakaftor (IVA), so poročali o primerih nekongenitalnih motenj leče brez vpliva na vid. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (na primer uporaba kortikosteroidov, izpostavljenost sevanju), ni mogoče izključiti možnega tveganja, ki bi ga lahko pripisali zdravljenju z IVA. Ker je D-IVA devteriran izotopolog IVA, se priporočajo izhodiščni in kontrolni oftalmološki pregledi pri osebah s CF, mlajših od 18 let, ki začnejo zdravljenje z D-IVA/TEZ/VNZ (glejte poglavje 5.3).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na farmakokinetiko D-IVA/TEZ/VNZ

Induktorji CYP3A

VNZ, TEZ in D-IVA so substrati CYP3A. VNZ in D-IVA sta občutljiva substrata CYP3A. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti in s tem zmanjšanje učinkovitosti D-IVA/TEZ/VNZ. Sočasna uporaba z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Primeri zmernih ali močnih induktorjev CYP3A vključujejo:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, šentjanževko (*Hypericum perforatum*) in efavirenz.

Zaviralci CYP3A

Sočasno dajanje z itrakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, je zvečalo AUC VNZ za 10,5-krat, AUC TEZ za 4,0-krat do 4,5-krat in AUC D-IVA za 11,1-krat. Odmerek D-IVA/TEZ/VNZ je treba zmanjšati, kadar se uporablja sočasno z močnimi zaviralci CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Primeri močnih zaviralcev CYP3A vključujejo:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol in vorikonazol,
- telitromicin in klaritromicin.

Simulacije so pokazale, da sočasno dajanje z zmernimi zaviralci CYP3A lahko zveča AUC VNZ približno za 2,4-krat do 3,9-krat, AUC TEZ za 2,1-krat in AUC D-IVA za 2,9-krat do 4,8-krat. Odmerek D-IVA/TEZ/VNZ je treba zmanjšati, kadar se uporablja sočasno z zmernimi zaviralci CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Primeri zmernih zaviralcev CYP3A vključujejo:

- flukonazol,
- eritromicin,
- verapamil.

Sočasna uporaba D-IVA/TEZ/VNZ s sokom grenivke, ki vsebuje eno ali več sestavin, ki zmerno zavirajo CYP3A, lahko zveča izpostavljenost VNZ, TEZ in D-IVA. Bolniki naj se med zdravljenjem izogibajo hrani in pijači, ki vsebuje grenivko (glejte poglavje 4.2).

Ciprofloksacin

D-IVA/TEZ/VNZ niso ocenili glede sočasne uporabe s ciprofloksacinom. Vendar pa ciprofloksacin ni imel klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost TEZ ali IVA in ne pričakuje se, da bi imel klinično pomemben vpliv na izpostavljenost VNZ ali D-IVA. Zato med sočasno uporabo D-IVA/TEZ/VNZ s ciprofloksacinom ni potrebna prilagoditev odmerka.

Zdravila, na katera vplivajo VNZ, TEZ in D-IVA

Substrati CYP2C9

D-IVA lahko zavira CYP2C9, zato se pri sočasnem dajanju D-IVA/TEZ/VNZ z varfarinom priporoča spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (INR - international normalized ratio). Druga zdravila, pri katerih lahko D-IVA/TEZ/VNZ zveča izpostavljenost, vključujejo glimepirid in glipizid; ta zdravila je treba uporabljati previdno.

Potencial za medsebojno delovanje s prenašalci

D-IVA/TEZ/VNZ niso ocenili glede sočasne uporabe s substrati P-glikoproteina (P-gp). Vendar sočasno dajanje tezakaftorja/ivakaftorja (TEZ/IVA) z digoksinom, ki je občutljiv substrat za P-gp, zveča AUC digoksina za 1,3-krat. Dajanje D-IVA/TEZ/VNZ lahko zveča sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so občutljivi substrati P-gp, kar lahko zveča ali podaljša njihove terapevtske učinke in neželene učinke. Kadar jih dajemo sočasno z digoksinom ali drugimi substrati P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, na primer s ciklosporinom, everolimusom, sirolimusom ali takrolimusom, sta potrebna previdnost in ustrezno spremljanje.

Na podlagi podatkov *in vitro* imajo VNZ, TEZ in D-IVA nizek potencial za zaviranje OATP1B1 pri klinično relevantnih koncentracijah. D-IVA ima *in vitro* podoben potencial za zaviranje OATP1B1 kot IVA. Sočasno dajanje TEZ/IVA s pitavastatinom, ki je substrat OATP1B1, ni imelo klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost pitavastatinu.

Substrati beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein)

In vitro sta VNZ in D-IVA zaviralca BCRP. Sočasna uporaba D-IVA/TEZ/VNZ s substrati BCRP lahko zveča izpostavljenost tem substratom; vendar pa to ni bilo klinično proučeno. Pri sočasnem dajanju s substrati BCRP sta potrebna previdnost in ustrezno spremljanje.

Hormonski kontraceptivi

D-IVA/TEZ/VNZ niso ocenili glede sočasne uporabe s peroralnimi kontraceptivi. TEZ v kombinaciji z IVA ter sam IVA so proučili z etinilestradiolom/noretindronom in ugotovljeno je bilo, da nimata klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost peroralnemu kontraceptivu. *In vitro* imajo VNZ, TEZ in D-IVA nizek potencial za zaviranje ali spodbujanje CYP3A. Ne pričakujemo, da bo D-IVA/TEZ/VNZ vplival na učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi D-IVA/TEZ/VNZ pri nosečnicah ni oziroma jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Alyftrek bolje izogibati.

Dojenje

Malo podatkov kaže, da se TEZ izloča v materino mleko, in izmerili so ga v plazmi dojenih novorojenčkov/otrok zdravljenih žensk. VNZ se izloča v mleko podganjih samic med laktacijo. Vpliva D-IVA niso ocenili, vendar pa podatki, ki jih je malo, kažejo, da se TEZ izloča v materino mleko in izmerili so ga v plazmi dojenih novorojenčkov/otrok zdravljenih žensk.

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Alyftrek, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu VNZ, TEZ in D-IVA na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Vplivi D-IVA na plodnost pri podganah niso bili ocenjeni; vendar pa je IVA vplival na plodnost pri podganjih samicah in samcih. VNZ in TEZ pri klinično pomembnih izpostavljenostih nista vplivala na kazalce plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri podganjih samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

D-IVA/TEZ/VNZ ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri osebah s CF, ki so prejele TEZ/IVA v kombinaciji z IVA ter pri monoterapiji z IVA, so poročali o omotici (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, pri katerih se pojavi omotica, je treba svetovati, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri osebah s CF, starih 12 let in več, ki so se zdravile z zdravilom Alyftrek, vključujejo glavobol (15,8 %) in drisko (12,1 %). Pogostnost prekinitve zdravljenja v kliničnih preskušanjih zaradi neželenih učinkov je 3,8 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v prekinitve zdravljenja, so bili zvišanje alanin aminotransferaze (1,5 %) in zvišanje aspartat aminotransferaze (1,3 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki, ki so se pojavili pri zdravilu Alyftrek, so bili zvišanje ALT (0,4 %) in zvišanje AST (0,4 %).

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 3 prikazuje neželene učinke, ki so jih ugotovili pri D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA v kombinaciji z IVA in pri monoterapiji z IVA. Neželeni učinki so razvrščeni po klasifikaciji pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Neželeni učinki zdravila po prednostnem izrazu, pojavnosti in pogostnosti		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal	zelo pogosti
	nazofaringitis	zelo pogosti
	gripa*	zelo pogosti
	rinitis	pogosti
Psihiatrične motnje	depresija*	pogosti
	anksioznost*	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol*	zelo pogosti
	omotica	zelo pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečina v ušesu	pogosti
	nelagodje v ušesu	pogosti
	tinitus	pogosti
	hiperemija bobniča	pogosti
	motnja vestibularnega sistema	pogosti
	kongestija ušesa	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	orofaringealna bolečina	zelo pogosti
	kongestija nosu	zelo pogosti
	kongestija sinusov	pogosti
	faringealni eritem	pogosti
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu	zelo pogosti
	driska*	zelo pogosti
	navzea	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanja aminotransferaz	zelo pogosti
	zvišana alanin aminotransferaza*	pogosti
	zvišana aspartat aminotransferaza*	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj*	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	tvorba v dojk	pogosti
	vnetje dojke	občasni
	ginekomastija	občasni
	bolezen prsnih bradavic	občasni
	bolečina v prsnih bradavicah	občasni
Preiskave	bakterije v sputumu	zelo pogosti
	zvišana kreatin fosfokinaza v krvi*	pogosti

* Neželeni učinki, ki so jih opazili med kliničnimi študijami z devtivakaftorjem/tezakaftorjem/vanzakaftorjem.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišanja aminotransferaz

V študijah 121-102 in 121-103 je pri uporabi D-IVA/TEZ/VNZ pojavnost najvišje vrednosti transaminaze (ALT ali AST) $> 8 \times \text{ULN}$, $> 5 \times \text{ULN}$ oziroma $> 3 \times \text{ULN}$ znašala 1,3 %, 2,5 % oziroma 6,0 %. Pojavnost neželenih učinkov zvišanja transaminaz pri D-IVA/TEZ/VNZ je bila 9,0 %. Od udeležencev, ki so prejeli D-IVA/TEZ/VNZ, jih je 1,5 % prekinilo zdravljenje zaradi zvišanih transaminaz.

V študiji 121-102, kohorta B1, pri osebah s CF, starih od 6 let do manj kot 12 let, je pojavnost najvišje vrednosti transaminaze (ALT ali AST) $> 8 \times \text{ULN}$, $> 5 \times \text{ULN}$ oziroma $> 3 \times \text{ULN}$ znašala 0 %, 1,3 % oziroma 3,8 %.

Dogodki z izpuščajem

V študijah 121-102 in 121-103 je pri uporabi D-IVA/TEZ/VNZ pojavnost izbruhov dogodkov z izpuščajem (npr. izpuščaj, srbeč izpuščaj) znašala 11,0 %. Izbruhi izpuščaja so bili po izraženosti na splošno blagi do zmerni. Pojavnost dogodkov z izpuščajem je bila 9,4 % pri moških in 13,0 % pri ženskah (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Zvišana kreatin fosfokinaza

V študijah 121-102 in 121-103 je pojavnost najvišje vrednosti kreatin fosfokinaze pri D-IVA/TEZ/VNZ $> 5 \times \text{ULN}$ znašala 7,9 %. Od udeležencev, ki so prejeli D-IVA/TEZ/VNZ, jih je 0,2 % prekinilo zdravljenje zaradi zvišane kreatin fosfokinaze.

Pediatrična populacija

Podatke o varnosti D-IVA/TEZ/VNZ v študiji 121-105, kohorta B1, so ocenili pri 78 osebah s CF, starih od 6 let do manj kot 12 let. Podatke o varnosti D-IVA/TEZ/VNZ v študiji 121-102 in študiji 121-103 so ocenili pri 67 osebah s CF, starih od 12 let do manj kot 18 let. Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih se na splošno sklada s tistim pri odraslih.

Zvišanja aminotransferaz

V študiji 121-102, kohorta B1, pri osebah s CF, starih od 6 let do manj kot 12 let, je pojavnost najvišje vrednosti transaminaze (ALT ali AST) $> 8 \times \text{ULN}$, $> 5 \times \text{ULN}$ oziroma $> 3 \times \text{ULN}$ znašala 0,0 %, 1,3 % oziroma 3,8 %. Noben bolnik, zdravjen z zdravilom Alyftrek, ni imel zvišanih transaminaz $> 3 \times \text{ULN}$, povezanih z zvišanim celokupnim bilirubinom $> 2 \times \text{ULN}$, ali prekinil zdravljenja zaradi zvišanih transaminaz (glejte poglavje 4.4).

Izpuščaj

Med študijo 121-105 pri bolnikih, starih od 6 let do manj kot 12 let, so imele 4 osebe (5,1 %) vsaj 1 izbruh izpuščaja. Izbruhi izpuščaja so bili po izraženosti blagi. Ti izpuščaji niso vodili v začasno ali trajno prekinitev zdravljenja.

Motnjava očesne leče

Med študijo 121-105 pri bolnikih, starih od 6 let do manj kot 12 let, je imela 1 oseba (1,3 %) s CF dogodek motnjave očesne leče.

Druge posebne skupine bolnikov

Varnostni profil D-IVA/TEZ/VNZ je bil na splošno podoben pri vseh podskupinah bolnikov, vključno z analizo po starosti, spolu, izhodiščnem odstotnem deležu napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v eni sekundi (ppFEV₁) in po zemljepisnih območjih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje zdravila Alyftrek ni na voljo specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja predstavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem življenjskih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni dihal, oznaka ATC: R07AX33

Mehanizem delovanja

VNZ in TEZ sta korektorja CFTR, ki se vežeta na različni mesti na beljakovini CFTR in aditivno vplivata na lajšanje celičnega procesiranja in transporta izbranih mutiranih oblik CFTR (vključno z *F508del*-CFTR), s čimer se zveča količina beljakovine CFTR, ki prispe na površino celice, v primerjavi samo z eno ali drugo od teh molekul. D-IVA zvečuje verjetnost odprtih kanalčkov (ali spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating)) beljakovine CFTR na površini celice.

Skupni učinek VNZ, TEZ in D-IVA sta zvečana količina in delovanje CFTR na celični površini, kar vodi v povečano aktivnost CFTR, kot jo merimo tako s transportom klorida, posredovanim s CFTR *in vitro*, kot tudi s kloridom v znoju (SwCl - sweat chloride) pri osebah s CF.

Test transporta klorida s CFTR v celicah ščitnice podgan Fischer (FRT - Fischer Rat Thyroid), ki izražajo mutirani CFTR

Odziv transporta klorida, posredovanim z mutirano beljakovino CFTR, na D-IVA/TEZ/VNZ so ugotovili v elektrofizioloških študijah v Ussingovi komori z uporabo panela celičnih linij FRT, transficiranih s posameznimi mutacijami *CFTR*. D-IVA/TEZ/VNZ je zvečal transport klorida v celicah FRT, ki so izražale izbrane mutacije *CFTR*.

Prag odziva transporta klorida s CFTR *in vitro* je bil določen kot neto zvečanje za vsaj 10 % normalne vrednosti v primerjavi z izhodiščem, saj je napovedoval ali se zanj razumno pričakuje, da bo napovedoval klinični odziv. Pri posameznih mutacijah ni povezave med velikostjo neto spremembe glede na izhodišče v transportu klorida, posredovanem s CFTR *in vitro*, in velikostjo kliničnega odziva.

Pri CF bo prisotnost ene mutacije *CFTR*, odzivne na D-IVA/TEZ/VNZ, na podlagi podatkov pri FRT celicah *in vitro*, verjetno povzročila klinični odziv.

Preglednica 4 navaja mutacije *CFTR*, vključene v indikacijo za zdravljenje z zdravilom Alyftrek. Pojav mutacij *CFTR*, navedenih v tej preglednici, se ne sme uporabljati niti kot nadomestilo za diagnozo cistične fibroze niti kot edina podlaga za namen predpisovanja.

Preglednica 4: Mutacije *CFTR*, za katere je bilo ugotovljeno, da so odzivne na D-IVA/TEZ/VNZ na podlagi kliničnih podatkov in/ali podatkov *in vitro*

1140-1151dup	E116Q	H147del	N1088D	S1118F
1461insGAT	E1221V	H147P	N1195T	S1159F*
1507_1515del9	E1228K	H199Q	N1303I	S1159P [#]
2055del9	E1409K	H199R	N1303K [†]	S1188L
2183A→G	E1433K	H199Y	N186K	S1251N*
2789+5G→A [†]	E193K [#]	H609L	N187K	S1255P
2851A/G	E217G	H609R	N396Y	S13F
293A→G	E264V	H620P	N418S	S13P
3007del6	E282D	H620Q	N900K	S158N
3131del15	E292K	H939R [#]	P1013H	S182R
3132T→G	E384K	H939R;H949L [‡]	P1013L	S18I
3141del9	E403D [#]	H954P	P1021L	S18N
3143del9	E474K	I1023R	P1021T	S308P

Preglednica 4: Mutacije *CFTR*, za katere je bilo ugotovljeno, da so odzivne na D-IVA/TEZ/VNZ na podlagi kliničnih podatkov in/ali podatkov *in vitro*

314del9	E527G	I105N	P111L	S341P
3195del6	E56K [#]	I1139V [#]	P1372T	S364P
3199del6	E588V [#]	I1203V	P140S	S434P
3272-26A→G [†]	E60K [#]	I1234L	P205S [#]	S492F
3331del6	E822K [#]	I1234Vdel6aa	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;G124
A1067T [#]	F508del*	I506L	Q151K	4V [‡]
A1067V	F508del;R1438	I506T	Q179K	S912T
A107G	W [‡]	I506V	Q237E [#]	S945L*
A1081V	F575Y [#]	I506V;D1168G [‡]	Q237H [#]	S955P
A1087P	F587I	I521S	Q237P	S977F [#]
A120T [#]	F587L	I530N	Q30P	S977F;R143
A1319E	F693L(TTG)	I556V	Q359K/T360K [‡]	8W [‡]
A1374D	F87L	I586V	Q359R [#]	T1036N [#]
A141D	F932S	I601F [#]	Q372H	T1057R
A1466S	G1047D	I601T	Q452P	T1086A
A155P	G1047R	I618N	Q493L	T1086I
A234D [#]	G1061R	I618T [#]	Q493R	T1246I
A234V	G1069R [#]	I86M	Q552P	T1299I
A238V	G1123R	I980K [#]	Q98P	T1299K
A309D	G1173S	K1060T [#]	Q98R [#]	T164P
A349V [#]	G1237V	K162E	R1048G	T338I [#]
A357T	G1244E*	K464E	R1066C	T351I
A455E*	G1244R	K464N	R1066G	T351S
A455V	G1247R	K522E	R1066H*	T351S;R851
A457T	G1249E	K522Q	R1066L	L [‡]
A462P	G1249R [#]	K951E	R1066M	T388M
A46D	G1265V	L1011S	R1070P	T465I
A534E	G126D [#]	L102R	R1070Q [#]	T465N
A554E [#]	G1298V	L102R;F1016S [‡]	R1070W [#]	T501A
A559T	G1349D [#]	L1065P	R1162Q	T582S
A559V	G149R	L1065R	R117C	T604I
A561E	G149R;G576A;R	L1077P*	R117C;G576A;R668C	T908N
A566D	668C [‡]	L1227S	‡	T990I
A613T	G178E [#]	L1324P [#]	R117G [#]	V1008D
A62P	G178R [#]	L1335P [#]	R117H	V1010D
A72D	G194R [#]	L137P	R117L [#]	V1153E [#]
A872E	G194V [#]	L137R	R117L;L997F [‡]	V11I
c.1367_1369dupTTG	G213E	L1388P	R117P [#]	V1240G [#]

Preglednica 4: Mutacije *CFTR*, za katere je bilo ugotovljeno, da so odzivne na D-IVA/TEZ/VNZ na podlagi kliničnih podatkov in/ali podatkov *in vitro*

C225R	G213E;R668C [‡]	L1480P [#]	R1239S	V1293G [#]
C491R	G213V	L159S	R1283G	V1293I
C590Y	G226R	L15P [#]	R1283M [#]	V1415F
C866Y	G239R	L15P;L1253F [‡]	R1283S [#]	V201M [#]
D110E [#]	G253R	L165S	R1438W	V232A
D110H [#]	G27E	L167R	R248K	V232D [#]
D110N	G27R	L206W*	R258G [#]	V317A
D1152A	G314E [#]	L210P	R297Q	V322M
D1152H*	G314R	L293P	R31L [#]	V392G
D1270N [#]	G424S	L327P	R334L [#]	V456A
D1270Y	G437D	L32P	R334Q [#]	V456F
D1312G	G451V	L333F	R347H [#]	V520F
D1377H	G461R	L333H	R347L [#]	V520I
D1445N	G461V	L346P [#]	R347P*	V562I;A100
D192G [#]	G463V	L441P	R352Q*	6E [‡]
D192N	G480C	L453S	R352W [#]	V562L
D373N	G480D	L467F	R516G	V591A
D426N	G480S	L558F	R516S	V603F
D443Y [#]	G500D	L594P	R553Q [#]	V920L
D443Y;G576A;R668C [‡] #	G545R	L610S	R555G	V920M
D513G	G551A	L619S	R560S	V93D
D529G	G551D*	L633P	R560T	W1098C*
D565G	G551R	L636P	R600S	W1282G
D567N	G551S [#]	L88S	R709Q	W1282R*
D572N	G576A;R668C [‡] #	L927P	R74Q [#]	W202C
D579G [#]	G576A;S1359Y [‡]	L967F;L1096R [‡]	R74Q;R297Q [‡]	W361R
D58H	G622D [#]	L973F	R74Q;V201M;D1270	W496R
D58V	G622V	M1101K*	N [‡]	Y1014C [#]
D614G [#]	G628A	M1101R	R74W [#]	Y1032C [#]
D651H	G628R	M1137R	R74W;D1270N [‡] #	Y1032N
D651N	G85E*	M1137V	R74W;R1070W;D127	Y1073C
D806G	G85V	M1210K	0N [‡]	Y1092H
D924N [#]	G91R	M150K	R74W;S945L [‡]	Y109C
D979A	G930E	M150R	R74W;V201M [‡] #	Y109H
D979V [#]	G970D [#]	M152L	R74W;V201M;D1270	Y109N [#]
D985H	G970S	M152V [#]	N [‡] #	Y122C
D985Y	G970V	M265R [#]	R74W;V201M;L997F [‡]	Y1381H
D993A	H1054D*	M348K	R751L [#]	Y161C
D993G	H1079P	M394L	R75L	Y161D
D993Y	H1085P	M469V	R75Q;L1065P [‡]	Y161S [#]
E1104K	H1085R	M498I	R75Q;N1088D [‡]	Y301C
E1104V	H1375N	M952I [#]	R75Q;S549N [‡]	Y517C
E1126K	H1375P [#]	M952T [#]	R792G [#]	Y563N*
E116K [#]	H139L	M961L	R792Q	Y569C
	H139R		R810G	Y89C
	H146R		R851L	Y913C
			R933G [#]	Y913S
			S1045Y	Y919C
			S108F	

Nekateri ljudje s CF imajo dve redki, ne-*F508del* mutaciji *CFTR*, ki nista navedeni v preglednici 4. Če nimajo dveh (ničelnih) mutacij razreda I (mutacij, za katere je znano, da ne proizvedejo beljakovine *CFTR*) (glejte poglavje 4.1), se bodo morda odzvali na zdravljenje. V teh primerih lahko zdravilo Alyftrek pride v poštev, če zdravnik meni, da morebitne koristi odtehtajo morebitna tveganja, in pod skrbnim medicinskim nadzorom.

Preglednica 4: Mutacije *CFTR*, za katere je bilo ugotovljeno, da so odzivne na D-IVA/TEZ/VNZ na podlagi kliničnih podatkov in/ali podatkov *in vitro*

Diagnozo CF pri posameznem bolniku je treba postaviti na podlagi diagnostičnih smernic in klinične presoje, ker fenotip pri bolnikih z istim genotipom precej variira.

* Mutacije, ki jih podpirajo klinični podatki.

† Netipične spojivne mutacije, pri katerih je učinkovitost izračunana iz kliničnih podatkov o drugih modulatorjih CFTR, ker te mutacije niso primerne za test FRT.

‡ Kompleksne/sestavljene mutacije, pri katerih ima en alel gena *CFTR* več mutacij; te obstajajo neodvisno od prisotnosti mutacij na drugem alelu.

¶ N1303K je izračunan iz kliničnih podatkov iz IVA/TEZ/ELX v kombinaciji z IVA in podprt s podatki iz preskusa na humanih bronhialnih epitelih celicah (HBE - Human Bronchial Epithelial).

Mutacije so izračunane iz podatkov testa FRT pri TEZ/IVA ali monoterapiji z IVA, pri čemer je pozitiven odziv pokazatelj kliničnega odziva.

Neoznačene mutacije so vključene na podlagi testa FRT pri D-IVA/TEZ/VNZ, pri katerem pozitiven rezultat kaže na kliničen odziv.

Farmakodinamični učinki

Učinki na kloride v znoju

V študiji 121-102 (osebe s CF, ki so heterozigotne za mutacijo *F508del* in mutacijo *CFTR*, ki napoveduje bodisi odsotnost proizvodnje beljakovine CFTR bodisi prisotnost beljakovine CFTR, ki ne prenaša klorida in se ne odziva na druge modulatorje CFTR (IVA in TEZ/IVA) *in vitro*) je bila razlika v zdravljenju pri D-IVA/TEZ/VNZ v primerjavi z IVA/TEZ/ELX v povprečni absolutni spremembi SwCl glede na izhodišče do konca 24. tedna - 8,4 mmol/l (95-% IZ: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

V študiji 121-103 (osebe s CF, ki so homozigotne za mutacijo *F508del*, heterozigotne za mutacijo *F508del* ter obenem mutacijo gatinga ali rezidualne funkcije ali pa vsaj eno mutacijo, odzivno na IVA/TEZ/ELX, in obenem brez mutacije *F508del*) je bila razlika v zdravljenju pri D-IVA/TEZ/VNZ v primerjavi z IVA/TEZ/ELX v povprečni absolutni spremembi SwCl glede na izhodišče do konca 24. tedna -2,8 mmol/l (95-% IZ: -4,7; -0,9; $P < 0,0034$).

V študiji 121-105, kohorta B1 (osebe s CF, stare od 6 let do manj kot 12 let, z vsaj eno mutacijo, ki je odzivna na IVA/TEZ/ELX), je bila povprečna absolutna sprememba SwCl glede na izhodišče do konca 24. tedna - 8,6 mmol/l (95-% IZ: -11,0; -6,3).

Kardiovaskularni učinki

Vpliv na interval QT

Pri izpostavljenostih, ki so ustrezale do 6-kratniku tistih, opaženih pri največjem priporočenem odmerku VNZ, in odmerkih do 3-kratnika največjih priporočenih odmerkov TEZ in D-IVA, interval QT/QTc pri zdravih prostovoljcih ni bil podaljšan v klinično pomembnem obsegu.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost D-IVA/TEZ/VNZ pri osebah s CF, starih 12 let in starejših, je bila ocenjena v dveh randomiziranih, dvojno slepih študijah faze 3, kontroliranih z IVA/TEZ/ELX (študiji 121-102 in 121-103). Farmakokinetični profil, varnost in učinkovitost D-IVA/TEZ/VNZ pri osebah s CF, starih od 6 let do manj kot 12 let, so podprti z dokazi iz študij z D-IVA/TEZ/VNZ pri osebah s CF, starih 12 let in starejših (študiji 121-102 in 121-103) ter dodatnimi podatki iz odprte študije faze 3 (študija 121-105, kohorta B1).

Študiji 121-102 in 121-103

Študija 121-102 je bila 52-tedenska, randomizirana, dvojno slepa študija, nadzorovana z IVA/TEZ/ELX, pri osebah s CF, ki so bile heterozigotne za mutacijo *F508del* in mutacijo *CFTR*, ki napoveduje bodisi odsotnost proizvodnje beljakovine CFTR bodisi prisotnost beljakovine CFTR, ki ne prenaša klorida in se ne odziva na druge modulatorje CFTR (IVA in TEZ/IVA) *in vitro*. Skupno 398 oseb s CF, starih 12 let in starejših, je prejelo IVA/TEZ/ELX med 4-tedenskim uvajalnim obdobjem, nato pa so bile randomizirane za prejemanje D-IVA/TEZ/VNZ ali IVA/TEZ/ELX med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja. Povprečna starost je bila 30,8 leta (razpon od 12,2 leta do 71,6 leta; 14,3 % mlajših od 18 let); 41 % žensk ter 59 % moških. Po 4-tedenskem uvajalnem obdobju je bil povprečni ppFEV₁ ob izhodišču 67,1 odstotne točke (razpon od 28,0 do 108,6), povprečna vrednost rezultata CFQ-R RD ob izhodišču je bila 84,4 (razpon od 22,2 do 100), povprečna vrednost SwCl ob izhodišču pa je bila 53,9 mmol/l (razpon od 10,0 mmol/l do 113,5 mmol/l).

Študija 121-103 je bila 52-tedenska, randomizirana, dvojno slepa študija, nadzorovana z IVA/TEZ/ELX, pri osebah s CF, ki so imele enega od naslednjih genotipov: homozigotne za mutacijo *F508del*, heterozigotne za mutacijo *F508del* ter obenem mutacijo gatinga ali rezidualne funkcije ali pa so imele vsaj eno mutacijo, odzivno na IVA/TEZ/ELX, in so obenem bile brez mutacije *F508del*. Skupno 573 oseb s CF, starih 12 let in starejših, je prejelo IVA/TEZ/ELX med 4-tedenskim uvajalnim obdobjem, nato pa so bile randomizirane za prejemanje D-IVA/TEZ/VNZ ali IVA/TEZ/ELX med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja. Povprečna starost je bila 33,7 leta (razpon od 12,2 leta do 71,2 leta; 13,8 % mlajših od 18 let); 48,9 % žensk ter 51,1 % moških. Po 4-tedenskem uvajalnem obdobju je bil povprečni ppFEV₁ ob izhodišču 66,8 odstotne točke (razpon od 36,4 do 112,5), povprečna vrednost rezultata CFQ-R RD ob izhodišču je bila 85,7 (razpon od 27,8 do 100), povprečna vrednost SwCl ob izhodišču pa je bila 42,8 mmol/l (razpon od 10,0 mmol/l do 113,3 mmol/l).

V obeh študijah je bil primarni opazovani dogodek ocena neinferiornosti pri povprečni absolutni spremembi ppFEV₁ glede na izhodišče do konca 24. tedna. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila ocena neinferiornosti pri povprečni absolutni spremembi SwCl glede na izhodišče do konca 24. tedna.

Glejte preglednico 5 za povzetek ključnih izidov učinkovitosti za študiji 121-102 in 121-103.

Preglednica 5: Analize učinkovitosti iz študije 121-102 in študije 121-103					
Analiza *	Statistični parameter	Študija 121-102		Študija 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
Primarna					
ppFEV ₁ ob izhodišču (odstotne točke)	Povprečje (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Absolutna sprememba ppFEV ₁ glede na izhodišče do konca 24. tedna (odstotne točke)	n	187	193	268	276
	Povprečje LS (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Razlika povprečij LS, 95-% IZ	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	P-vrednost (1-stranska) za neinferiornost [†]	< 0,0001		< 0,0001	
Ključna sekundarna					
SwCl ob izhodišču (mmol/l)	Povprečje (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Absolutna sprememba	n	185	194	270	276
	Povprečje LS (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)

Preglednica 5: Analize učinkovitosti iz študije 121-102 in študije 121-103					
Analiza *	Statistični parameter	Študija 121-102		Študija 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
SwCl glede na izhodišče do konca 24. tedna (mmol/l)	Razlika povprečij LS, 95-% IZ	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P-vrednost (2-stranska)	< 0,0001		0,0034	
Druge sekundarne §					
Število poslabšanj pljučnih simptomov do konca 52. tedna	Število dogodkov	67	90	86	79
	Stopnja dogodkov na leto	0,32	0,42	0,29	0,26
	Razlika v stopnji, 95-% IZ	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Absolutna sprememba rezultata CFQ-R RD glede na izhodišče do konca 24. tedna (točke)	n	186	192	268	270
	Povprečje LS (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Razlika povprečij LS, 95-% IZ	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; IZ: interval zaupanja; SD: standardna deviacija; SE: standardna napaka; CFQ-R RD (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (respiratory domain)): vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani (respiratorna domena); SwCl: klorid v znoju Opomba: Analize so temeljile na celotnem naboru za analizo (FAS - full analysis set). FAS je bil opredeljen kot vse randomizirane osebe, ki so imele predvideno mutacijo alela CFTR in so prejele vsaj 1 odmerek študijskega zdravila. * 4-tedensko uvajalno obdobje z IVA/TEZ/ELX je bilo namenjeno določitvi izhodiščnih vrednosti med zdravljenjem. † Predhodno določena meja neinferiornosti je bila -3,0 odstotne točke. § Ni bilo kontrolirano glede multiplicitete.					

V študijah 121-102 in 121-103 se je povprečna absolutna sprememba ppFEV₁ glede na izhodišče in absolutna sprememba klorida v znoju glede na izhodišče do konca 24. tedna ohranila do konca 52. tedna.

Študija 121-105

Študija 121-105 je bila odprta študija pri osebah s CF z vsaj eno mutacijo, ki je bila odzivna na IVA/TEZ/ELX. Pri kohorti B1 so ocenili varnost, prenašanje in učinkovitost D-IVA/TEZ/VNZ pri skupno 78 osebah s CF, starih od 6 let do manj kot 12 let (povprečna starost 9,1 leta (razpon od 6,2 leta do 12,0 leta); 43,6 % žensk, 56,4 % moških) v obdobju 24 tednov zdravljenja. V kohorti B1 so se vsi udeleženci ob izhodišču zdravili z IVA/TEZ/ELX. Povprečni ppFEV₁ ob izhodišču pri IVA/TEZ/ELX je bil 99,7 odstotne točke (razpon od 29,3 do 146,0), povprečna vrednost rezultata CFQ-R RD pri IVA/TEZ/ELX ob izhodišču je bila 84,8 (razpon od 16,7 do 100), povprečna vrednost SwCl pri IVA/TEZ/ELX ob izhodišču pa je bila 40,4 mmol/l (razpon od 11,5 mmol/l do 109,5 mmol/l).

V študiji 121-105, kohorta B1, sta bila primarna opazovana dogodka varnost in prenašanje. Opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali absolutno spremembo ppFEV₁, absolutno spremembo SwCl, absolutno spremembo rezultata respiratorne domene CFQ-R ter število poslabšanj pljučnih simptomov (PEX - pulmonary exacerbations) do konca 24. tedna.

Glejte preglednico 6 za povzetek opazovanih dogodkov učinkovitosti.

Preglednica 6: Analize učinkovitosti, študija 121-105 (kohorta B1)		
Analiza	Statistični parameter	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti		
ppFEV ₁ ob izhodišču	Povprečje (SD)	99,7 (15,1)
SwCl ob izhodišču	Povprečje (SD)	40,4 (20,9)
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča do konca 24. tedna (odstotne točke)	Povprečje LS (95-% IZ)	0,0 (-2,0; 1,9)
Absolutna sprememba SwCl glede na izhodišče do konca 24. tedna (mmol/l)	Povprečje LS (95-% IZ)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Absolutna sprememba rezultata respiratorne domene CFQ-R od izhodišča do konca 24. tedna (točke)	Povprečje LS (95-% IZ)	3,9 (1,5; 6,3)
Število poslabšanj pljučnih simptomov do konca 24. tedna	Stopnja dogodkov na leto	0,15
IZ: interval zaupanja; ppFEV ₁ : odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; SD: standardna deviacija; CFQ-R: vprašalnik za cistično fibrozo-revidirani		

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z D-IVA/TEZ/VNZ za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri cistični fibrozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika VNZ, TEZ in D-IVA pri zdravih odraslih prostovoljcih in osebah s CF je podobna. Po začetku odmerjanja D-IVA/TEZ/VNZ enkrat na dan dosežejo plazemske koncentracije VNZ stanje dinamičnega ravnovesja v 20 dneh, plazemske koncentracije TEZ v 8 dneh in plazemske koncentracije D-IVA v 8 dneh.

Po odmerjanju D-IVA/TEZ/VNZ do stanja dinamičnega ravnovesja je razmerje kopičenja na podlagi AUC približno 6,09 za VNZ, 1,92 za TEZ in 1,74 za D-IVA. Ključne farmakokinetične parametre pri D-IVA/TEZ/VNZ v stanju dinamičnega ravnovesja pri osebah s CF, starih 12 let in več, navaja preglednica 7.

Preglednica 7: Povprečni (SD) farmakokinetični parametri pri VNZ, TEZ in D-IVA v stanju dinamičnega ravnovesja pri osebah s CF, starih 12 let in več			
Odmerek	Učinkovina	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: standardna deviacija; C _{max} : najvišja ugotovljena koncentracija; AUC _{0-24h} : površina pod krivuljo koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja.			

Absorpcija

VNZ, TEZ in D-IVA se absorbirajo z medianim (razpon) časom do največje koncentracije (t_{max}) približno 7,80 ure (3,70 do 11,9 ure), 1,60 ure (1,40 do 1,70 ure) oziroma 3,7 ure (2,7 do 11,4 ure).

Izpostavljenost VNZ (AUC) se zveča za približno 4-krat do 6-krat, kadar se zdravilo daje skupaj z obroki, ki vsebujejo maščobe, v primerjavi z dajanjem na tešče. Izpostavljenost D-IVA se zveča za približno 3-krat do 4-krat, kadar se zdravilo daje skupaj z obroki, ki vsebujejo maščobe, v primerjavi z

dajanjem na tešče, medtem ko hrana nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost TEZ (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

VNZ in D-IVA se v več kot 99 % vežeta na plazemske beljakovine, predvsem na albumin in alfa 1-kislinski glikoprotein. TEZ se v približno 99 % veže na plazemske beljakovine, predvsem na albumin.

Po peroralnem dajanju D-IVA/TEZ/VNZ je bil povprečni (SD) navidezni volumen porazdelitve VNZ, TEZ oziroma D-IVA 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) oziroma 157 l (47,3). VNZ, TEZ in D-IVA se prednostno ne porazdeljujejo v rdeče krvničke pri ljudeh.

Biotransformacija

VNZ se pri ljudeh obsežno presnavlja, predvsem preko CYP3A4/5. VNZ nima pomembnih presnovkov v obtoku.

TEZ se pri ljudeh obsežno presnavlja, predvsem preko CYP3A4/5. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 100 mg ^{14}C -TEZ zdravim moškim preiskovancem so bili trije glavni presnovki TEZ, ki so bili pri ljudeh v obtoku, M1-TEZ, M2-TEZ in M5-TEZ. M1-TEZ ima podobno potenco kot TEZ in velja za farmakološko aktivnega. M2-TEZ je mnogo manj farmakološko aktiven kot TEZ ali M1-TEZ, za M5-TEZ pa velja, da ni farmakološko aktiven. Še en, manj pomemben presnovek v obtoku, M3-TEZ, nastane z neposredno glukuronidacijo TEZ.

D-IVA se presnavlja predvsem preko CYP3A4/5, pri čemer tvori dva glavna presnovka v obtoku, in sicer M1-D-IVA in M6-D-IVA. M1-D-IVA ima približno eno petino potence D-IVA in velja za farmakološko aktivnega. Za M6-D-IVA velja, da ni farmakološko aktiven.

Izločanje

Po peroralnem dajanju D-IVA/TEZ/VNZ so bile povprečne (SD) navidezne vrednosti očistka VNZ, TEZ oziroma D-IVA 1,18 l/h (0,455), 0,937 l/h (0,338) oziroma 6,52 l/h (2,77). Povprečni (SD) končni razpolovni časi ELX, TEZ in D-IVA po dajanju tablet s fiksno kombinacijo D-IVA/TEZ/VNZ so približno 54,0 (10,1) ure, 92,4 (23,1) ure oziroma 17,3 (2,67) ure. Glede na analizo populacijske farmakokinetike je povprečni (SD) efektivni razpolovni čas VNZ, TEZ in D-IVA po dajanju tablet s fiksno kombinacijo D-IVA/TEZ/VNZ približno 92,8 (30,2) ure, 22,5 (5,85) ure oziroma 19,2 (8,71) ure.

Ekskrecija

Po peroralnem dajanju samega ^{14}C -VNZ se je večina radioaktivnosti (91,6 %) izločila v blatu, predvsem kot presnovki.

Po peroralnem dajanju samega ^{14}C -TEZ se je večina odmerka (72 %) izločila v blatu (nespremenjenega ali v obliki M2-TEZ), okrog 14 % pa so ga prestregli v urinu (večinoma kot M2-TEZ). Do 26 dni po odmerku so v povprečju prestregli skupno 86 % odmerka.

Predklinični podatki kažejo, da se večina ^{14}C -D-IVA izloči v blatu. Pomembna izločena presnovka D-IVA sta bila M1-D-IVA in M6-D-IVA. Za izločanje D-IVA pri ljudeh se pričakuje, da je podobno kot pri IVA, glede na podobno strukturo (devteriran izotopolog) in neklinične podatke.

Po peroralnem dajanju samega ^{14}C -IVA se je večina IVA (87,8 %) po presnovni pretvorbi izločila v blatu. Izločanje IVA in njegovih presnovkov v urinu je bilo minimalno (samo 6,6 % IVA so prestregli v urinu).

Okvara jeter

D-IVA/TEZ/VNZ niso proučili pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu). Po enkratnem odmerku D-IVA/TEZ/VNZ so imele osebe z zmerno okvaro jeter približno 30 % nižje celokupne izpostavljenosti VNZ, primerljive celokupne izpostavljenosti TEZ ter 20 % nižje celokupne izpostavljenosti D-IVA v primerjavi z zdravimi osebami, ki so bile primerljive po demografskih značilnostih.

Okvara ledvic

Izločanje VNZ, TEZ in D-IVA z urinom je zanemarljivo (glejte Izločanje).

VNZ samega ali v kombinaciji s TEZ in D-IVA niso proučili pri osebah s CF s hudo okvaro ledvic (eGFR manj kot 30 ml/min) ali pri osebah s CF z boleznijo ledvic v zadnjem stadiju. Na podlagi populacijske farmakokinetične (FK) analize se zdi, da so izpostavljenosti VNZ podobne pri bolnikih z blago (N = 126; eGFR 60 do manj kot 90 ml/min/1,73 m²) in zmerno okvaro ledvic (N = 2; eGFR 30 do manj kot 60 ml/min/1,73 m²) v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem ledvic (N = 580; eGFR 90 ml/min/1,73 m² ali več).

Na podlagi populacijske FK analize so bile izpostavljenosti TEZ podobne pri bolnikih z blago (N = 172; eGFR 60 do manj kot 90 ml/min/1,73 m²) in zmerno okvaro ledvic (N = 8; eGFR 30 do manj kot 60 ml/min/1,73 m²) v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem ledvic (N = 637; eGFR 90 ml/min/1,73 m² ali več).

Na podlagi populacijske FK analize so bile izpostavljenosti D-IVA podobne pri bolnikih z blago (N = 132; eGFR 60 do manj kot 90 ml/min/1,73 m²) in zmerno okvaro ledvic (N = 2; eGFR 30 do manj kot 60 ml/min/1,73 m²) v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem ledvic (N = 577; eGFR 90 ml/min/1,73 m² ali več) (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Rasa ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost VNZ na podlagi populacijske FK analize pri belcih (N = 664) in pripadnikih nebelih ras (N = 44). Nebele rase so vključevale 9 črncev ali Afroameričanov, 7 Azijcev, 7 oseb z večrasnim poreklom, 2 ameriška oz. aljaška staroselca, 2 osebi z drugim etničnim poreklom ter 17 oseb, katerih podatki niso bili zbrani.

Zelo omejeni populacijski FK podatki kažejo na primerljivo izpostavljenost TEZ pri belcih (N = 652) in pripadnikih nebelih ras (N = 8). Pripadniki nebelih ras so bili 5 črncev ali Afroameričanov in 3 havajski staroselci ali drugi staroselci pacifiških otokov.

Rasa glede na populacijsko FK analizo ni klinično pomembno vplivala na FK D-IVA pri belcih (N = 670) in pripadnikih nebelih ras (N = 41). Nebele rase so vključevale 18 črncev ali Afroameričanov, 2 Azijca, 3 osebe z večrasnim poreklom, 1 osebo z drugim etničnim poreklom ter 17 oseb, katerih podatki niso bili zbrani.

Spol

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize ni klinično pomembnih razlik v izpostavljenostih VNZ (433 moških v primerjavi z 275 ženskami), TEZ in D-IVA med moškimi in ženskami.

Starejši bolniki

V klinične študije D-IVA/TEZ/VNZ sta bili vključeni 2 osebi s CF, stari 65 let ali več. To ni zadostno število oseb, da bi ugotovili, ali se odzivajo drugače kot mlajše osebe s CF (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrični bolniki s CF, stari od 6 let do manj kot 18 let

Izpostavljenosti VNZ, TEZ in D-IVA, ki so jih ugotovili v študijah 3. faze s populacijsko FK analizo, so predstavljene po starostnih skupinah v preglednici 8. Izpostavljenosti VNZ, TEZ in D-IVA pri osebah, starih od 6 let do manj kot 18 let, so znotraj razpona, opaženega pri odraslih osebah s CF.

Preglednica 8: Povprečne (SD) izpostavljenosti vanzakaftorju, tezakaftorju in devtivakaftorju po starostnih skupinah						
Starostna skupina	Telesna masa	Odmerek	VNZ AUC_{0-24h} (mcg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h} (mcg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h, ss} (µg·h/ml)	D-IVA AUC_{0-24h} (mcg·h/ml)
6 let do < 12 let	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg enkrat na dan/ TEZ 60 mg enkrat na dan/ D-IVA 150 mg enkrat na dan	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg enkrat na dan/ TEZ 100 mg enkrat na dan/ D-IVA 250 mg enkrat na dan	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 let do < 18 let	- (N = 66)	VNZ 20 mg enkrat na dan/ TEZ 100 mg enkrat na dan/ D-IVA 250 mg enkrat na dan	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 let	- (N = 414)	VNZ 20 mg enkrat na dan/ TEZ 100 mg enkrat na dan/ D-IVA 250 mg enkrat na dan	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: standardna deviacija; AUC _{0-24h} : površina pod krivuljo koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja.						

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vanzakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost in nosečnost

VNZ ni bil teratogen pri podganah pri odmerku 10 mg/kg/dan in pri kuncih pri odmerku 40 mg/kg/dan (približno 30-kratnik oziroma 22-kratnik največjega priporočenega odmerka pri človeku (MRHD - maximum recommended human dose) glede na AUC VNZ).

VNZ ni imel učinkov na plodnost ali zgodnji embrionalni razvoj pri podganah pri peroralnih odmerkih do 12,5 mg/kg/dan pri samcih in 10 mg/kg/dan pri samicah (pri samcih približno 19-kratnik in pri samicah približno 30-kratnik MRHD glede na AUC vanzakaftorja). Pri brejih podganah so ugotovili prehajanje VNZ skozi posteljico.

Tezakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na razmnoževanje in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri brejih podganah so ugotovili prehajanje TEZ skozi posteljico.

Študije juvenilne toksičnosti pri podganah, ki so bile izpostavljene med 7. in 35. dnem po kotitvi (PND – postnatal day 7-35), so pokazale umrljivost in moribundnost celo pri majhnih odmerkih.

Ugotovitve so bile povezane z velikostjo odmerka in so bile na splošno hujše, kadar so odmerjanje s tezakaftorjem začeli prej v pokotitvenem obdobju. Izpostavljenost podgan v obdobju PND 21-49 ni pokazala toksičnosti pri največjem odmerku, ki je bil približen dvakratnik nameravane izpostavljenosti pri ljudeh. Tezakaftor in njegov presnovek M1-TEZ sta substrata P-glikoproteina. Nižje ravni aktivnosti P-glikoproteina v možganih mlajših podgan so povzročile višje ravni tezakaftorja in M1-TEZ v možganih. Te ugotovitve verjetno niso pomembne za indicirano pediatrično populacijo, staro 6 let ali več, pri kateri so ravni izraženosti P-glikoproteina enake kot pri odraslih.

Plodnost in nosečnost

TEZ ni imel učinkov na plodnost ali zgodnji embrionalni razvoj pri podganah pri peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan pri samcih in 100 mg/kg/dan pri samicah (pri samcih približno 3-kratnik in pri samicah približno 3-kratnik MRHD glede na AUC tezakaftorja).

Devtivakaftor

D-IVA je devteriran izotopolog IVA, kjer je bila povezava med njunima profiloma toksičnosti vzpostavljena v 13-tedenski študiji toksičnosti na podganah. Za D-IVA niso bile izvedene dodatne študije toksičnosti, saj velja, da so podatki o toksičnosti iz študij IVA zadostni za dokaz profila toksičnosti D-IVA.

Za IVA predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Plodnost in nosečnost (IVA)

NOAEL za ugotovitve glede plodnosti je bila 100 mg/kg/dan (8-kratnik MRHD na podlagi vsote AUC IVA in njegovih presnovkov) pri samcih podgan in 100 mg/kg/dan (5-kratnik MRHD na podlagi vsote AUC IVA in njegovih presnovkov) pri samicah podgan.

V pre- in postnatalni študiji je IVA zmanjšal preživetje in laktacijske indekse in povzročil zmanjšanje telesne mase mladičev. NOAEL za sposobnost preživetja in rast pri potomstvu je ustrezala ravni izpostavljenosti, ki je bila približno 5-kratnik sistemske izpostavljenosti IVA in njegovim presnovkom pri odraslih ljudeh ob MRHD. Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prehajanje IVA skozi posteljico.

Mladiči živali

Katarakte so ugotavljali pri juvenilnih podganah, ki so od 7. do 35. dne po kotitvi prejemale odmerke IVA velikosti 10 mg/kg/dan in več (0,3-kratnik MRHD na podlagi sistemske izpostavljenosti IVA in njegovim presnovkom). Tega niso opazili pri plodovih podganjih samic, ki so od 7. do 17. dne brejosti prejemale IVA, pri podganjih mladičih, ki so bili v določeni meri izpostavljeni IVA s tem, da so se do 20. dne po kotitvi hranili z mlekom, pri 7 tednov starih podganah, niti pri 3,5 meseca do 5 mesecev starih psih, ki so prejemale IVA. Možen pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan (glejte poglavje 4.4).

Devtivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor

Študije toksičnosti kombiniranih ponavljajočih se odmerkov pri podganah, v katerih so sočasno dajali VNZ, TEZ in D-IVA, da bi ocenili možnost aditivne in/ali sinergistične toksičnosti, niso pokazale nepričakovanih toksičnosti ali interakcij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

natrijev karmelozat (E468)
hipromeloza (E464)
hipromeloza acetat sukcinat
magnezijev stearat (E470b)
mikrokristalna celuloza (E460(i))
natrijev lavrilsulfat (E487)

Filmska obloga tablete

karmin (E120)
briljantno modro FCF (E133)
hidroksipropilceluloza (E463)
hipromeloza (E464)
rdeči železov oksid (E172)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Termično formiran pretisni omot iz PCTFE (poliklorotrifluoroetilenske) folije, laminirane na PVC (polivinilkloridno) folijo in zavarjene s prekrivno (aluminijasto) folijo.

Velikosti pakiranja

Filmsko obložene tablete 125 mg devtivakaftorja/50 mg tezakaftorja/10 mg vanzakaftorja

Velikost pakiranja zdravila Alyftrek s 56 tabletami (4 pretisni omoti, vsak s po 14 tabletami)

Filmsko obložene tablete 50 mg devtivakaftorja/20 mg tezakaftorja/4 mg vanzakaftorja

Velikost pakiranja zdravila Alyftrek s 84 tabletami (4 pretisni omoti, vsak s po 21 tabletami)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRVE ODOBREDITVE

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/en>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Severna Irska
BT63 5UA
Združeno kraljestvo

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES) (VX24-121-107): Z namenom dodatne opredelitve učinkovitosti in varnosti devtivakaftorja/tezakaftorja/vanzakaftorja pri zdravljenju cistične fibroze pri osebah, starih 6 let ali več, ki imajo vsaj eno mutacijo gena regulatorja transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR), ki ni razreda I, vključno z osebami, ki imajo dve ne-<i>F508del</i> mutaciji (npr. <i>N1303K</i>, netipično spojitveno mutacijo in mutacije, podprte s podatki FRT), mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate neintervencijske študije na podlagi podatkov iz registra bolnikov, v skladu z dogovorjenim protokolom.	Končno poročilo o klinični študiji, december 2030

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmsko obložene tablete
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg devtivakaftorja, 50 mg tezakaftorja in kalcijev vanzakaftorat dihidrat v količini, ki ustreza 10 mg vanzakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete pogoltnite cele.

Tablete vzemite s hrano, ki vsebuje maščobe.

Vzemite dve tableti enkrat na dan.

Odprite

Zaprete tako, da vstavite zavihek spodaj.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1943/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S FOLIJO

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmsko obložene tablete
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg devtivakaftorja, 20 mg tezakaftorja in kalcijev vanzakaftorat dihidrat v količini, ki ustreza 4 mg vanzakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

84 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tablete pogoltnite cele.

Tablete vzemite s hrano, ki vsebuje maščobe.

Vzemite tri tablete enkrat na dan.

Odprite

Zaprete tako, da vstavite zavihek spodaj.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1943/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S FOLIJO

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmsko obložene tablete
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmsko obložene tablete
devtivakaftor (deutivacaftor)/tezakaftor (tezacaftor)/vanzakaftor (vanzacaftor)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Alyftrek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Alyftrek
3. Kako jemati zdravilo Alyftrek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Alyftrek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Alyftrek in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Alyftrek je tableta, ki vsebuje tri učinkovine: devtivakaftor, tezakaftor in vanzakaftor.

Zdravilo Alyftrek je namenjeno **osebam, starim 6 let in več, ki imajo CF z vsaj eno mutacijo** v genu za regulacijo transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (*CFTR* - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ki je odzivna na zdravilo Alyftrek. Cistična fibroza (CF) je dedna bolezen, pri kateri se lahko pljuča in prebavila mašijo z gosto, lepljivo sluzjo. Zdravilo Alyftrek je namenjeno za dolgoročno zdravljenje.

Zdravilo Alyftrek deluje na beljakovino, ki se imenuje CFTR. Beljakovina je okvarjena pri nekaterih bolnikih s CF, če imajo mutacijo v genu *CFTR*. Vanzakaftor in tezakaftor zvečata količino beljakovine CFTR na celični površini, medtem ko devtivakaftor povzroči, da beljakovina bolje deluje.

Zdravilo Alyftrek vam pomaga dihati tako, da izboljša delovanje vaših pljuč. Mogoče boste tudi opazili, da ne zbolite tako pogosto ali da lažje pridobite telesno maso.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Alyftrek

Ne jemljite zdravila Alyftrek

- če ste alergični na devtivakaftor, tezakaftor, vanzakaftor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Posvetujte se z zdravnikom in ne vzemite tablet, če to velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- **Pri nekaterih bolnikih z boleznijo jeter ali brez nje**, ki so jemali ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, ki je zdravilo z enakimi ali podobnimi sestavinami kot zdravilo Alyftrek, **so opazili poškodbe jeter in poslabšanje delovanja jeter**. Poslabšanje delovanja jeter je lahko resno in lahko zahteva presaditev.
- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate težave z jetri** ali če ste jih imeli kdaj prej.

Zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Alyftrek in med njim naredil nekaj **krvnih preiskav, da bo preveril delovanje vaših jeter**, zlasti če ste v preteklosti že imeli izvide z visokimi vrednostmi jetrnih encimov. Zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi so pogoste pri bolnikih s CF in pri osebah, ki jemljejo zdravilo Alyftrek.

Takoj povejte zdravniku, če imate kakršne koli znake težav z jetri. Ti so navedeni v poglavju 4.

- Pri bolnikih so med jemanjem zdravila Alyftrek poročali o depresiji in anksioznosti. O spremembah vedenja in motnjah spanja so poročali pri nekaterih bolnikih, ki so jemali ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, ki je zdravilo z enakimi ali podobnimi sestavinami kot zdravilo Alyftrek. **Takoj se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas (ali pri kom drugem, ki jemlje to zdravilo) pojavi kateri koli od naslednjih simptomov, ki so lahko znaki depresije ali drugih psihiatričnih motenj:** žalostno ali spremenjeno razpoloženje, tesnoba, občutki čustvenega nelagodja ali misli na samopoškodovanje ali samomor, težave s spanjem in/ali nenormalno vedenje (glejte poglavje 4).
- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate težave z ledvicami** ali če ste jih imeli kdaj prej.
- **Če imate dve mutaciji razreda I** (mutaciji, za kateri je znano, da ne proizvedeta beljakovine CFTR), ne smete jemati zdravila Alyftrek, saj se ne pričakuje, da se boste odzvali na to zdravilo.
- Posvetujte se z zdravnikom, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom Alyftrek, če ste imeli **presaditev organa**.
- **Posvetujte se z zdravnikom, če ste že jemali drugo zdravilo s tezakaftorjem ali ivakaftorjem in ste ga začasno ali trajno prenehali jemati zaradi neželenih učinkov.** Zdravnik vas bo morda želel pogosteje naročiti.
- **Posvetujte se z zdravnikom, če uporabljate hormonsko kontracepcijo** (zdravila za preprečevanje nosečnosti) – na primer ženske, ki uporabljajo kontracepcijske tabletko. To lahko pomeni, da imate večjo verjetnost, da se pri vas med jemanjem zdravila Alyftrek pojavi izpuščaj. Posvetujte se z zdravnikom, če se vam med jemanjem zdravila Alyftrek pojavi izpuščaj.
- Pred zdravljenjem z zdravilom Alyftrek in med njim vam **bo zdravnik morda naredil preiskave oči**. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so dobivali ivakaftor, ki je podoben devtivakaftorju, ki je ena od učinkovin v zdravilu Alyftrek, se je pojavila zamegljenost očesne leče (katarakta) brez vpliva na vid.

Otroci, mlajši od 6 let

Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 6 let, ker ni znano, ali je zdravilo Alyftrek v tej starostni skupini varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Alyftrek

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Alyftrek ali pa lahko zvečajo verjetnost neželenih učinkov. Še zlasti povejte zdravniku, če jemljete katero od

zdravil, ki so našeta v nadaljevanju. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik morda spremenil njegov odmerek:

- **protiglivična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb). Vključujejo flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol in vorikonazol;
- **antibiotiki** (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb). Vključujejo klaritromicin, eritromicin, rifampicin, rifabutin in telitromicin;
- **zdravila proti epilepsiji** (uporabljajo se za zdravljenje epileptičnih napadov oziroma krčev). Vključujejo karbamazepin, fenobarbital in fenitoin;
- **zdravila rastlinskega izvora**. Vključujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*);
- **imunosupresivi** (uporabljajo se po presaditvi organov). Vključujejo ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus;
- **srčni glikozidi** (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih bolezni srca). Vključujejo digoksin;
- **antikoagulant** (uporabljajo se za preprečevanje krvnih strdkov). Vključujejo varfarin;
- **zdravila za sladkorno bolezen**. Vključujejo glimepirid in glipizid;
- **zdravila za znižanje krvnega tlaka**. Vključujejo verapamil.

Zdravilo Alyftrek skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem se izogibajte hrani in pijačam, ki vsebujejo grenivko, ker lahko zvečajo neželene učinke zdravila Alyftrek, in sicer tako, da zvečajo količino zdravila Alyftrek v vašem telesu.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

- **Nosečnost:** Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, kaj je najboljša za vas in vašega otroka.
- **Dojenje:** Tezakaftor so odkrili pri dojenih otrocih. Za vanzakaftor in devtivakaftor ni dovolj informacij, da bi ugotovili, ali prehajata v materino mleko; vendar pa so ivakaftor odkrili pri dojenih otrocih. Zdravnik bo pretehtal prednosti dojenja za vašega otroka in prednosti zdravljenja za vas in vam pomagal, da se boste odločili, ali boste prenehali dojit ali se boste prenehali zdraviti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Alyftrek lahko povzroči omotico. Če ste omotični, ne vozite, ne kolesarite in ne upravljajte strojev, razen če nimate težav.

Zdravilo Alyftrek vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Alyftrek

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Tablete zdravila Alyftrek so na voljo v dveh različnih jakostih. Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas.

Priporočeni odmerek za osebe, stare 6 let in več:

Telesna masa	Odmerek na dan	Jakost tablete
Manj kot 40 kg	Tri okrogle tablete, enkrat na dan	50 mg devtivakaftorja/20 mg tezakaftorja/4 mg vanzakaftorja
40 kg ali več	Dve tableti v obliki kapsule, enkrat na dan	125 mg devtivakaftorja /50 mg tezakaftorja /10 mg vanzakaftorja

Vzemite tablete zdravila Alyftrek skupaj s hrano, ki vsebuje maščobo. obroki ali prigrizki, ki vsebujejo maščobe, so tisti, ki so pripravljene z maslom ali olji, in tisti, ki vsebujejo jajca. Druge vrste hrane, ki vsebuje maščobe, so:

- sir, neposneto mleko, mlečni izdelki iz neposnetega mleka, jogurt, čokolada;
- meso, mastne ribe;
- avokado, humus, izdelki iz soje (tofu);
- oreški, prehranske ploščice z vsebnostjo maščob in pijače, ki vsebujejo maščobe.

Medtem ko jemljete zdravilo Alyftrek, se izogibajte hrani in pijači, ki vsebuje grenivko. Za več podrobnosti glejte Zdravilo Alyftrek skupaj s hrano in pijačo v poglavju 2.

Tablete pogoltnite cele. Pred požiranjem tablet ne žvečite, zdrobite ali prelomite.

Vzemite jih približno ob istem času vsak dan. Tablete so za peroralno uporabo.

Še naprej jemljite vsa druga zdravila, ki jih uporabljate, razen če vam zdravnik naroči, da katero od njih prenehajte jemati.

Če imate zmerne težave z jetri, to zdravilo ni priporočljivo za vas, vendar bo zdravnik presodil, ali je primerno, da vzamete to zdravilo.

Če imate hude težave z jetri, ne smete jemati tega zdravila. Glejte tudi *Opozorila in previdnostni ukrepi* v poglavju 2.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Alyftrek, kot bi smeli

Obrnite se za nasvet na zdravnika ali farmacevta. Če je le mogoče, vzemite zdravilo in to navodilo s seboj. Mogoče boste opazili neželene učinke, vključno s tistimi, ki so omenjeni v nadaljevanju v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Alyftrek

Če pozabite vzeti odmerek, najprej ugotovite, kako dolgo je od takrat, ko bi bili morali vzeti odmerek.

- **Če je preteklo manj kot 6 ur** od pozabljenega odmerka, vzemite pozabljene tablete, takoj ko je mogoče. Nato spet nadaljujte z jemanjem zdravila po običajnem urniku.
- **Če je od pozabljenega odmerka minilo več kot 6 ur,** je treba pozabljeni odmerek izpustiti in naslednji dan nadaljevati s prvotnim urnikom jemanja.

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Alyftrek

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Alyftrek. Pomembno je, da to zdravilo jemljete redno. Ne spreminjajte odmerka ali časa jemanja, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Možni znaki težav z jetri

Zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi so pogoste pri bolnikih s CF in pri osebah, ki jemljejo zdravilo Alyftrek. Tole so lahko znaki težav z jetri:

- bolečina ali nelagodje v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna),
- porumenitev kože ali beločnic,
- izguba apetita,

- navzea (občutek siljenja na bruhanje) ali bruhanje,
- temen urin.

Depresija. Znaki vključujejo žalostno ali spremenjeno razpoloženje, tesnobo, občutke čustvenega nelagodja.

Takoj povejte zdravniku, če imate katerega koli od teh simptomov.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 oseb)

- zvišane vrednosti jetrnih encimov (znaki stresa jeter),
- glavobol,
- driska,
- bolečina v trebuhu (abdomnu),
- zamašen nos (nosna kongestija),
- okužba zgornjih dihal (nosu in žrela),
- gripa (influenca),
- rdeče ali vneto žrelo (orofaringealna bolečina),
- omotica,
- bakterije v sputumu.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb)

- depresija,
- izpuščaj,
- zvišane vrednosti kreatinfosfokinaze (znak razpadanja mišic), ki jih ugotovimo pri krvnih preiskavah,
- tesnoba,
- izcedek iz nosu (rinitis),
- bolečina v ušesu,
- nelagodje v ušesu,
- pordelost žrela (faringealni eritem),
- zvonjenje ali brnenje v ušesih (tinitus),
- zvečan pretok krvi v bobnič, kar lahko povzroči pordelost in vnetje (hiperemija bobniča),
- težave z živci v notranjem ušesu, ki lahko vplivajo na sluh in ravnotežje (vestibularna motnja),
- težave z obnosnimi votlinami (zamašeni sinusi),
- navzea (občutek siljenja na bruhanje),
- zatrdlina v dojki.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 oseb)

- vnetje dojke,
- zamašen sluhovod (kongestija ušesa),
- povečanje dojk pri moških (ginekomastija),
- težave s prsno bradavico,
- bolečina v prsni bradavici.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Alyftrek

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Alyftrek

- Učinkovine so devtivakaftor, tezakaftor in vanzakaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg devtivakaftorja, 20 mg tezakaftorja in kalcijev vanzakaftorat dihidrat v količini, ki ustreza 4 mg vanzakaftorja.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg devtivakaftorja, 50 mg tezakaftorja in kalcijev vanzakaftorat dihidrat v količini, ki ustreza 10 mg vanzakaftorja.

Druge sestavine zdravila so:

- jedro tablete: premreženi natrijev karmeloizat (E468), hipromeloza (E464), hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat (E470b), mikrokristalna celuloza (E460(i)) in natrijev lavrilsulfat (E487);
- filmska obloga tablete: karmin (E120), briljantno modro FCF (E133), hidroksipropilceluloza (E463), hipromeloza (E464), rdeči železov oksid (E172), smukec (E553b) in titanov dioksid (E171).

Glejte konec poglavja 2 za pomembne podatke o vsebini zdravila Alyftrek.

Izgled zdravila Alyftrek in vsebina pakiranja

Zdravilo Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmsko obložene tablete so vijolične, okrogle tablete z vtisnjenim "V4" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Zdravilo Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmsko obložene tablete so vijolične tablete v obliki kapsule z vtisnjenim "V10" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Severna Irska
BT63 5UA
Združeno kraljestvo

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/en>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.