PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg deutivakaftora (deutivacaftor), 20 mg tezakaftora (tezacaftor) i vanzakaftor (vanzacaftor) u obliku vanzakaftorkalcij dihidrata u količini koja odgovara 4 mg vanzakaftora.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 125 mg deutivakaftora (deutivacaftor), 50 mg tezakaftora (tezacaftor) i vanzakaftor (vanzacaftor) u obliku vanzakaftorkalcij dihidrata u količini koja odgovara 10 mg vanzakaftora.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

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

Ljubičasta, okrugla tableta s utisnutom oznakom „V4” na jednoj strani i bez oznake na drugoj (promjera 7,35 mm).

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

Ljubičasta tableta u obliku kapsule s utisnutom oznakom „V10” na jednoj strani i bez oznake na drugoj (15 mm × 7 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Alyftrek tablete indicirane su za liječenje cistične fibroze (CF) u osoba u dobi od 6 i više godina koje imaju najmanje jednu mutaciju koja nije klase 1 u genu za transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Alyftrek smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip osobe s CF-om nije poznat, potrebno je napraviti genotipizaciju preciznom i validiranom metodom kako bi se potvrdila prisutnost najmanje jedne *CFTR* mutacije koja, prema kliničkim i/ili *in vitro* podacima

(upotrebom genotipizacijskog testa), odgovara na liječenje (vidjeti dio 5.1). Alyftrek se smije primijeniti samo u osoba kojima je dijagnosticirana cistična fibroza. Dijagnozu cistične fibroze treba postaviti na temelju dijagnostičkih smjernica i kliničke prosudbe.

Ograničeni broj osoba s cističnom fibrozom ima mutacije koje nisu navedene u tablici 4, a možda odgovaraju na liječenje. U tim se slučajevima liječenje može razmotriti kada liječnici smatraju da će moguće koristi biti veće od mogućih rizika, a liječenje je potrebno provoditi pod pažljivim liječničkim nadzorom. To isključuje osobe s cističnom fibrozom koje imaju dvije mutacije klase I (*null*) (mutacije za koje je poznato da ne proizvode CFTR protein), jer se ne očekuje da će odgovoriti na modulacijsku terapiju (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 5.1).

Doziranje

U svih se bolesnika preporučuje praćenje transaminaza (ALT i AST) i ukupnog bilirubina prije početka liječenja, a zatim svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja te jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s bolešću jetre ili povišenjem transaminaza u povijesti bolesti, potrebno je razmotriti češće praćenje (vidjeti dio 4.4).

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina doziranje se provodi prema tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje u osoba s cističnom fibrozom u dobi od 6 i više godina

Dob	Tjelesna težina	Dnevna doza (jednom dnevno)
≥ 6 godina	< 40 kg	Tri tablete deutivakaftora 50 mg/tezakaftora 20 mg/vanzakaftora 4 mg
	≥ 40 kg	Dvije tablete deutivakaftora 125 mg/tezakaftora 50 mg/vanzakaftora 10 mg

Dozu treba uzimati cijelu s hranom koja sadrži masti, jednom dnevno, svaki dan u približno isto vrijeme (vidjeti „Način primjene”).

Propuštena doza

Ako je od propuštene doze proteklo 6 sati ili manje, propuštenu dozu treba uzeti što prije i sljedećeg dana nastaviti s uzimanjem doza prema početnom rasporedu.

Ako je od propuštene doze proteklo više od 6 sati, propuštenu dozu treba preskočiti i sljedećeg dana nastaviti s uzimanjem doza prema početnom rasporedu.

Istodobna primjena inhibitora CYP3A

Kad se primjenjuje s umjerenim inhibitorima CYP3A (npr. flukonazolom, eritromicinom, verapamilom) ili s jakim inhibitorima CYP3A (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromicinom ili klaritromicinom), dozu je potrebno smanjiti kako se preporučuje u tablici 2 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Tablica 2: Raspored doziranja kod istodobne primjene s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A

Dob	Tjelesna težina	Umjereni inhibitori CYP3A	Jaki inhibitori CYP3A
≥ 6 godina	< 40 kg	Dvije tablete deutivakaftora 50 mg/tezakaftora 20 mg/vanzakaftora 4 mg svaki drugi dan	Dvije tablete deutivakaftora 50 mg/tezakaftora 20 mg/vanzakaftora 4 mg jednom tjedno

Tablica 2: Raspored doziranja kod istodobne primjene s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A			
Dob	**Tjelesna težina**	**Umjereni inhibitori CYP3A**	**Jaki inhibitori CYP3A**
	≥ 40 kg	Jedna tableta deutivakaftora 125 mg/tezakaftora 50 mg/vanzakaftora 10 mg svaki drugi dan	Jedna tableta deutivakaftora 125 mg/tezakaftora 50 mg/vanzakaftora 10 mg jednom tjedno

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagodba doze u populaciji bolesnika starije dobi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij A)

Ne preporučuje se prilagodba doze. Potrebno je pažljivo pratiti rezultate pretraga funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij B)

Primjena se ne preporučuje. O primjeni D-IVA/TEZ/VNZ treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad je korist veća od rizika. Ako se primjenjuje, ne preporučuje se prilagodba doze. Potrebno je pažljivo pratiti rezultate pretraga funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C)

Ne smije se primjenjivati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u osoba s CF-om i blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustava u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja. Kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ ne smije se primjenjivati u djece mlađe od 1 godine zbog nalaza o sigurnosti primjene dobivenih u ispitivanjima tezakaftora na mladim štakorima (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Osobama s CF-om treba savjetovati da tablete progutaju cijele. Tablete se prije gutanja ne smiju žvakati, drobiti niti lomiti jer trenutačno nema kliničkih podataka na temelju kojih bi drugi načini primjene bili prihvatljivi.

Tablete treba uzimati s hranom koja sadrži masti. Primjeri obroka ili međuobroka koji sadrže masti jesu oni pripremljeni na maslacu ili ulju ili oni koji sadrže jaja, sir, orašaste plodove, punomasno mlijeko ili meso (vidjeti dio 5.2).

Tijekom liječenja potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejpfrut (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Povišene transaminaze i oštećenje jetre

Slučajevi zatajenja jetre koje je dovelo do transplantacije zabilježeni su u prvih 6 mjeseci liječenja u bolesnika s postojećom uznapredovalom bolešću jetre i bez nje, koji su uzimali lijek koji sadrži eleksakaftor, tezakaftor i ivakaftor, a sadrži jednu istu (tezakaftor) i jednu sličnu (ivakaftor) djelatnu tvar kao i Alyftrek. Povišene transaminaze česte su u osoba s CF-om i opažene su u nekih osoba s CF-om koje su liječene kombinacijom D-IVA/TEZ/VNZ (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji su uzimali IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA-om, povišenja transaminaza ponekad su bila povezana s istodobnim povišenjima ukupnog bilirubina. Određivanja transaminaza (ALT i AST) i ukupnog bilirubina preporučuju se u svih osoba s CF-om prije početka liječenja, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja te jedanput godišnje nakon toga. U osoba s CF-om i bolešću jetre ili povišenim transaminazama u povijesti bolesti potrebno je razmotriti učestalije praćenje.

Liječenje je potrebno prekinuti, a transaminaze i ukupni bilirubin u serumu što prije izmjeriti ako se u bolesnika pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na oštećenje jetre (npr. žutica i/ili tamna mokraća, neobjašnjiva mučnina ili povraćanje, bol u gornjem desnom kvadrantu ili anoreksija). Primjenu doze treba prekinuti ako su vrijednosti ALT ili AST > 5 × gornje granice normale (GGN), ili je ALT ili AST > 3 × GGN, a bilirubin > 2 × GGN. Potrebno je pažljivo pratiti rezultate laboratorijskih pretraga sve dok se poremećene vrijednosti ne normaliziraju. Nakon normalizacije vrijednosti, potrebno je razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2). Bolesnike koji nastave liječenje nakon privremenog prekida terapije potrebno je pažljivo pratiti.

U bolesnika s CF-om i postojećom uznapredovalom bolešću jetre (npr. cirozom, portalnom hipertenzijom) D-IVA/TEZ/VNZ treba primjenjivati uz oprez i samo onda kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primjenjuje u tih bolesnika, nakon početka liječenja treba ih pomno pratiti (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Bolesnici u kojih je primjena lijeka koji sadrži tezakaftor ili ivakaftor zbog nuspojava obustavljena ili privremeno prekinuta

Nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ u bolesnika u kojih je zbog nuspojava prethodno liječenje lijekom koji sadrži tezakaftor ili ivakaftor potpuno obustavljeno ili privremeno prekinuto. Prije nego što se kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ primijeni u tih bolesnika, potrebno je razmotriti koristi i rizike. Ako se kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ primjenjuje u tih bolesnika, treba ih pažljivo pratiti kako je klinički indicirano.

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se liječenje bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s CF-om i umjerenim oštećenjem funkcije jetre, o primjeni kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ treba razmisliti samo u slučaju izrazite medicinske potrebe i kad se očekuje da će koristi biti veće od rizika. Ako se primjenjuje, ne preporučuje se prilagodba doze.

Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti primjenom kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Depresija i drugi psihijatrijski poremećaji

U bolesnika liječenih kombinacijom D-IVA/TEZ/VNZ zabilježene su depresija i anksioznost.

U nekim je slučajevima došlo do smanjenja simptoma nakon prestanka liječenja. Bolesnike (i njegovatelje) treba upozoriti na potrebu praćenja svojega (bolesnikova) stanja radi moguće pojave depresivnog raspoloženja, suicidalnih misli, nesanice, anksioznosti ili neuobičajenih promjena u ponašanju i uputiti ih da obavijeste svoga (bolesnikova) liječnika ako se ti simptomi pojave (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Nema iskustva s primjenom kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ u bolesnika s CF-om i teškim oštećenjem funkcije bubrega / završnim stadijem bubrežne bolesti, pa se u toj populaciji preporučuje oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Mutacije koje vjerojatno neće odgovoriti na modulatornu terapiju

Ne očekuje se da će bolesnici u kojih se genotip sastoji od dvije *CFTR* mutacije za koje je poznato da ne proizvode protein CFTR (tj. dvije mutacije klase I) odgovoriti na liječenje.

Klinička ispitivanja radi usporedbe D-IVA/TEZ/VNZ i TEZ/IVA ili IVA

Nije provedeno kliničko ispitivanje u kojem se kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ izravno uspoređuje s TEZ/IVA ili IVA u bolesnika koji nemaju *F508del* varijante.

Bolesnici nakon presađivanja organa

Kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ nije ispitana u osoba s CF-om kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s presađenim organom. Ako se primjenjuje, vidjeti dio 4.5 za interakcije s često primjenjivanim imunosupresivnim lijekovima.

Događaji osipa

Incidencija osipa bila je viša u žena nego u muškaraca, a osobito u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive. Uloga hormonskih kontraceptiva u pojavi osipa ne može se isključiti. U osoba s CF-om koje uzimaju hormonske kontraceptive i razviju osip potrebno je razmotriti prekid primjene kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ i hormonskih kontraceptiva. Kad se osip povuče, valja razmotriti je li primjenu D-IVA/TEZ/VNZ prikladno nastaviti bez hormonskih kontraceptiva. Ako se osip više ne pojavi, može se razmotriti mogućnost ponovnog uzimanja hormonskih kontraceptiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Starije osobe

Klinička ispitivanja kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ nisu obuhvatila dovoljan broj bolesnika s CF-om u dobi od 65 i više godina da bi se moglo odrediti razlikuje li se odgovor u tih bolesnika od onoga u mlađih odraslih bolesnika. Preporuke za doziranje temelje se na farmakokinetičkom profilu i saznanjima iz ispitivanja s tezakaftorom/ivakaftorom (TEZ/IVA) u kombinaciji s ivakaftorom (IVA), i ivakaftorom (IVA) u monoterapiji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Interakcije s lijekovima

Induktori CYP3A

Očekuje se da će se uz istodobnu primjenu umjerenih ili jakih induktora CYP3A izloženost vanzakaftoru (VNZ), tezakaftoru (TEZ) i deutivakaftoru (D-IVA) smanjiti, što potencijalno može

rezultirati smanjenjem djelotvornosti kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ; stoga se istodobna primjena umjerenih ili jakih induktora CYP3A ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori CYP3A

Izloženost VNZ-u, TEZ-u i D-IVA-u povećava se kad se istodobno primjenjuju s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A. Stoga je dozu potrebno smanjiti kad se primjenjuje istodobno s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Katarakta

Slučajevi zamućenja leće koje nije urođeno, bez utjecaja na vid, zabilježeni su u osoba s CF-om mlađih od 18 godina liječenih režimima koji sadrže ivakaftor (IVA). Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida, izloženost zračenju), mogući rizik koji bi se mogao pripisati liječenju IVA-om ne može se isključiti. Budući da je D-IVA deuterirani izotopolog ivakaftora (IVA), u osoba s CF-om mlađih od 18 godina koje započinju liječenje kombinacijom D-IVA/TEZ/VNZ preporučuje se napraviti oftalmološki pregled na početku, a kasnije ga ponavljati kao kontrolni pregled tijekom liječenja (vidjeti dio 5.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na farmakokinetiku kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ

Induktori CYP3A

VNZ, TEZ i D-IVA supstrati su CYP3A. VNZ i D-IVA osjetljivi su supstrati CYP3A. Istodobna primjena induktora CYP3A može dovesti do smanjene izloženosti i time smanjene djelotvornosti kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ. Ne preporučuje se istodobna primjena s umjerenim ili jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.4).

Primjeri umjerenih ili jakih induktora CYP3A uključuju:
- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, gospinu travu (*Hypericum perforatum*) i efavirenz.

Inhibitori CYP3A

Istodobna primjena s itrakonazolom, jakim inhibitorom CYP3A, povećala je AUC VNZ-a 10,5 puta, AUC TEZ-a od 4,0 do 4,5 puta, a AUC D-IVA-a 11,1 puta. Stoga je dozu kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ potrebno smanjiti kad se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorima CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Primjeri jakih inhibitora CYP3A uključuju:
- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i vorikonazol
- telitromicin i klaritromicin.

Simulacije su pokazale da istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A može povećati AUC VNZ-a, TEZ-a i D-IVA-a približno od 2,4 do 3,9 puta, 2,1 put odnosno od 2,9 do 4,8 puta. Stoga je dozu kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ potrebno smanjiti kad se primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Primjeri umjerenih inhibitora CYP3A uključuju:
- flukonazol
- eritromicin
- verapamil.

Istodobna primjena kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ sa sokom od grejpfruta, koji sadrži jednu ili više komponenti koje umjereno inhibiraju CYP3A, može povećati izloženost VNZ-u, TEZ-u i D-IVA-u. Tijekom liječenja potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejpfrut (vidjeti dio 4.2).

Ciprofloksacin

Nije procijenjena istodobna primjena kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ s ciprofloksacinom. Međutim, kako ciprofloksacin nije imao klinički relevantan učinak na izloženost TEZ-u ili IVA-u, ne očekuje se da će imati klinički relevantan učinak na izloženost VNZ-u ili D-IVA-u. Stoga nije potrebna prilagodba doze kad se kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ primjenjuje istodobno s ciprofloksacinom.

Lijekovi na koje utječu VNZ, TEZ i D-IVA

Supstrati CYP2C9

D-IVA može inhibirati CYP2C9; stoga se tijekom istodobne primjene kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ s varfarinom preporučuje praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalized ratio*, INR). Drugi lijekovi kojima kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ može povećati izloženost uključuju glimepirid i glipizid; te je lijekove potrebno primjenjivati s oprezom.

Mogućnost interakcije s prijenosnicima

Istodobna primjena kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ sa supstratima P-glikoproteina (P-gp) nije bila procijenjena. Međutim, istodobna primjena tezakaftora/ivakaftora (TEZ/IVA) s digoksinom, osjetljivim supstratom P-gp-a, povećala je AUC digoksina 1,3 puta. Primjena kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati P-gp-a, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Kod istodobne primjene s digoksinom ili drugim supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa, kao što su ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus, potrebno je postupati oprezno uz odgovarajuće praćenje.

Na temelju *in vitro* podataka, VNZ, TEZ i D-IVA imaju nizak potencijal za inhibiciju OATP1B1 u klinički relevantnim koncentracijama. D-IVA ima sličan inhibicijski potencijal za OATP1B1, kao i IVA *in vitro*. Istodobna primjena TEZ/IVA s pitavastatinom, supstratom OATP1B1, nije imala klinički relevantan učinak na izloženost pitavastatinu.

Supstrati proteina rezistencije raka dojke (BCRP)

VNZ i D-IVA inhibitori su proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) *in vitro*. Istodobna primjena kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ sa supstratima BCRP-a može povećati izloženost tim supstratima; međutim, to nije klinički ispitano. Kad se primjenjuje istodobno sa supstratima BCRP-a, potreban je oprez i odgovarajuće praćenje.

Hormonski kontraceptivi

Istodobna primjena kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ s oralnim kontraceptivima nije bila procijenjena. TEZ u kombinaciji s IVA-om i samo IVA ispitani su s etinilestradiolom/noretindronom i ustanovljeno je da nemaju klinički relevantan učinak na izloženost oralnim kontraceptivima. VNZ, TEZ i D-IVA imaju nizak potencijal za indukciju ili inhibiciju CYP3A *in vitro*. Ne očekuje se da će kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ utjecati na djelotvornost oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Alyftrek tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se TEZ izlučuje u majčino mlijeko i može se kvantificirati u plazmi novorođenčadi/dojenčadi liječenih žena. VNZ se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji. Učinak D-IVA-a nije se procjenjivao, međutim, ograničeni podaci pokazuju da se IVA izlučuje u majčino mlijeko i može se kvantificirati u plazmi novorođenčadi/dojenčadi liječenih žena.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Alyftrek uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku VNZ-a, TEZ-a i D-IVA-a na plodnost u ljudi. Učinci D-IVA-a na plodnost nisu procijenjeni u štakora, ali IVA je utjecao na plodnost u ženki i mužjaka štakora. VNZ i TEZ nisu utjecali na plodnost i pokazatelje reproduktivne funkcije u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

D-IVA/TEZ/VNZ malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U osoba s CF-om koje primaju TEZ/IVA u kombinaciji s IVA-om, kao i IVA u monoterapiji, zabilježena je omaglica (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima koji imaju omaglicu savjetuje se da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u osoba s CF-om u dobi od 12 i više godina liječenih lijekom Alyftrek uključuju glavobolju (15,8 %) i proljev (12,1 %). Učestalost trajnog prestanka liječenja zbog nuspojava bila je u kliničkim ispitivanjima 3,8 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do trajnog prestanka liječenja bile su povišenje alanin aminotransferaze (1,5 %) i povišenje aspartat aminotransferaze (1,3 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave koje su se pojavile kod primjene lijeka Alyftrek bile su povećanje ALT-a (0,4 %) i AST-a (0,4 %).

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 prikazuje nuspojave opažene uz D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA u kombinaciji s IVA-om i IVA u monoterapiji. Nuspojave su razvrstane prema MedDRA-inoj klasifikaciji učestalosti: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Nuspojave lijeka prema preporučenom pojmu, incidenciji i učestalosti		
Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva	vrlo često
	nazofaringitis	vrlo često
	influenca*	vrlo često
	rinitis	često
Psihijatrijski poremećaji	depresija*	često
	anksioznost*	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja*	vrlo često
	omaglica	vrlo često
Poremećaji uha i labirinta	bol u uhu	često
	nelagoda u uhu	često
	tinitus	često
	hiperemija bubnjića	često
	vestibularni poremećaj	često
	kongestija uha	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	orofaringealna bol	vrlo često
	kongestija nosa	vrlo često
	kongestija sinusa	često
	faringealni eritem	često
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	vrlo često
	proljev*	vrlo često
	mučnina	često
Poremećaji jetre i žuči	povišenja transaminaza	vrlo često
	povišena alanin aminotransferaza*	često
	povišena aspartat aminotransferaza*	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip*	često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	tvorba u dojci	često
	upala dojke	manje često
	ginekomastija	manje često
	poremećaj bradavice dojke	manje često
	bol u bradavici dojke	manje često
Pretrage	bakterije u iskašljaju	vrlo često
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi*	često

* Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja s deutivakaftorom/tezakaftorom/vanzakaftorom.

Opis odabranih nuspojava

Povišenje transaminaza

U ispitivanjima 121-102 i 121-103, incidencija maksimalne vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8 ×, > 5 × ili > 3 × GGN uz primjenu kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ iznosila je 1,3 %, 2,5 % i 6,0 %. Uz D-IVA/TEZ/VNZ, incidencija nuspojava povišenja transaminaza iznosila je 9,0 %. Liječenje je trajno obustavljeno zbog povišenih transaminaza u 1,5 % ispitanika liječenih kombinacijom D-IVA/TEZ/VNZ.

U ispitivanju 121-105, kohorti B1, u osoba s CF-om u dobi od 6 do manje od 12 godina, incidencija maksimalne vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8 ×, > 5 × i > 3 × GGN iznosila je 0 %, 1,3 % odnosno 3,8 %.

Događaji osipa

U ispitivanjima 121-102 i 121-103, incidencija događaja osipa (npr. osipa, pruritičkog osipa) uz primjenu kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ bila je 11,0 %. Događaji osipa bili su uglavnom blage do umjerene težine. Incidencija događaja osipa iznosila je u muškaraca 9,4 %, a u žena 13,0 % (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišena kreatin fosfokinaza

U ispitivanjima 121-102 i 121-103, uz primjenu kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ incidencija maksimalne vrijednosti kreatin fosfokinaze > 5 × GGN iznosila je 7,9 %. Liječenje je trajno obustavljeno zbog povišene kreatin fosfokinaze u 0,2 % ispitanika liječenih kombinacijom D-IVA/TEZ/VNZ.

Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti primjene kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ u ispitivanju 121-105, kohorta B1, procijenjeni su u 78 osoba s CF-om u dobi od 6 do manje od 12 godina. Podaci o sigurnosti primjene kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ u ispitivanju 121-102 i ispitivanju 121-103 procijenjeni su u 67 osoba s CF-om u dobi od 12 do manje od 18 godina. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika uglavnom je sukladan onome u odraslih bolesnika.

Povišenje transaminaza

Tijekom ispitivanja 121-105, kohorta B1, u osoba s CF-om u dobi od 6 do manje od 12 godina, incidencija maksimalne vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8 ×, > 5 × i > 3 × GGN iznosila je 0,0 %, 1,3 % odnosno 3,8 %. Nijedan bolesnik liječen lijekom Alyftrek nije imao povišenje transaminaza > 3 × GGN povezano s povišenim ukupnim bilirubinom > 2 × GGN niti je prekinuo liječenje zbog povišenja transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Osip

Tijekom ispitivanja 121-105 provedenog u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina, 4 (5,1 %) ispitanika imala su najmanje 1 događaj osipa. Događaji osipa bili su blage težine. Ti događaji nisu doveli do trajnog prestanka ili privremenog prekida liječenja.

Zamućenje leće

Tijekom ispitivanja 121-105 provedenog u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina, zamućenje leće imao je 1 bolesnik (1,3 %) s CF-om.

Ostale posebne populacije

Sigurnosni profil kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ bio je uglavnom sličan u svim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine analizirane prema dobi, spolu, početnom postotku predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u jednoj sekundi ($ppFEV_1$) i zemljopisnoj regiji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema posebnog antidota koji je dostupan u slučaju predoziranja lijekom Alyftrek. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi za dišni sustav, ATK oznaka: R07AX33

Mehanizam djelovanja

VNZ i TEZ korektori su CFTR-a koji se vežu na različita mjesta proteina CFTR i imaju aditivni učinak u pogledu ubrzavanja stanične obrade i transporta odabranih mutiranih oblika CFTR-a (uključujući *F508del*-CFTR), kako bi se povećala količina proteina CFTR koji se doprema do površine stanice u usporedbi s primjenom samo jedne ili druge molekule. D-IVA povećava vjerojatnost otvaranja kanala (engl. *gating*) proteina CFTR na površini stanice.

Kombinirani učinak VNZ-a, TEZ-a i D-IVA-a očituje se kao veća količina i bolja funkcija CFTR-a na površini stanice, što rezultira većom aktivnošću CFTR-a mjerenom i CFTR posredovanim prijenosom kloridnih iona *in vitro* i koncentracijom klorida u znoju u osoba s CF-om.

Test prijenosa kloridnih iona putem CFTR kanala na stanicama štitnjače štakora soja Fischer (engl. *Fischer Rat Thyroid*, FRT) koje izražavaju mutirane oblike CFTR-a

Odgovor mutiranog oblika proteina CFTR na primjenu D-IVA/TEZ/VNZ prijenosom kloridnih iona utvrđen je elektrofiziološkim ispitivanjima pomoću Ussingove komore i panela staničnih linija štitnjače štakora soja Fischer transfektiranih pojedinačnim mutacijama u genu *CFTR*. Kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ povećala je prijenos kloridnih iona u stanicama štitnjače štakora soja Fischer koje su izražavale odabrane *CFTR* mutacije.

Prag odgovora CFTR-a u vidu prijenosa klorida *in vitro* određen je kao neto povećanje od najmanje 10 % normale iznad početne vrijednosti, jer se njime predviđa klinički odgovor ili je to razumno očekivati. U pojedinačnim mutacijama magnituda neto promjene iznad početne vrijednosti prijenosa kloridnih iona posredovanog CFTR-om *in vitro* ne korelira s magnitudom kliničkog odgovora.

Na temelju *in vitro* podataka dobivenih na FRT stanicama, prisutnost jedne *CFTR* mutacije koja odgovara na kombinaciju D-IVA/TEZ/VNZ vjerojatno će rezultirati kliničkim odgovorom u bolesnika s cističnom fibrozom.

U tablici 4 naveden je popis *CFTR* mutacija uključenih u indikaciju za liječenje lijekom Alyftrek. Prisutnost *CFTR* mutacija navedenih u tablici u nastavku ne smije se upotrijebiti umjesto dijagnoze cistične fibroze niti kao jedini odlučujući čimbenik u svrhu propisivanja lijeka.

Tablica 4: *CFTR* mutacije za koje je prema kliničkim podacima i/ili podacima *in vitro* ustanovljeno da mogu odgovoriti na D-IVA/TEZ/VNZ

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

Tablica 4: *CFTR* mutacije za koje je prema kliničkim podacima i/ili podacima *in vitro* ustanovljeno da mogu odgovoriti na D-IVA/TEZ/VNZ				
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[#]		P1021L	S18N
3143del9	E474K	H954P	P1021T	S308P
314del9	E527G	I1023R	P111L	S341P
3195del6	E56K[#]	I105N	P1372T	S364P
3199del6	E588V[#]	I1139V[#]	P140S	S434P
3272-26A→G[†]	E60K[#]	I1203V	P205S[#]	S492F
3331del6	E822K[#]	I1234L	P439S	S50P
3410T→C	E831X[†]	I1234Vdel6aa	P499A	S519G
3523A→G	E92K[#]	I125T	P574H	S531P
3601A→C	F1016S[#]	I1269N[#]	P5L[#]	S549I
3761T→G	F1052V[#]	I1366N[#]	P67L[#]	S549N*
3791C/T	F1074L[#]	I1366T	P750L	S549R*
3849+10kbC→T[†]	F1078S	I1398S	P798S	S557F
3850G→A	F1099L[#]	I148L	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148N	P99L	S589N[#]
4193T→G	F191V[#]	I148T;H609R[‡]	Q1012P	S624R
546insCTA[#]	F200I	I175V[#]	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del[#]	I331N	Q1209P	S737F[#]
711+3A→G[†]	F311L[#]	I336K*	Q1291H	S821G
A1006E[#]	F312del	I336L	Q1291R[#]	S898R
A1025D	F433L	I444S	Q1313K	S912L[#]
A1067P	F508C;S1251N[‡ #]	I497S	Q1352H	S912L;G1244V[‡]
A1067T[#]	F508del*	I502T*	Q151K	S912T
A1067V	F508del;R1438W[‡]	I506L	Q179K	S945L*
A107G	F575Y[#]	I506T	Q237E[#]	S955P
A1081V	F587I	I506V	Q237H[#]	S977F[#]
A1087P	F587L	I506V;D1168G[‡]	Q237P	S977F;R1438W[‡]
A120T[#]	F693L(TTG)		Q30P	T1036N[#]
A1319E	F87L	I521S	Q359K/T360K[‡]	T1057R
A1374D	F932S	I530N	Q359R[#]	T1086A
A141D	G1047D	I556V	Q372H	T1086I
A1466S	G1047R	I586V	Q452P	T1246I
A155P	G1061R	I601F[#]	Q493L	T1299I
A234D[#]	G1069R[#]	I601T	Q493R	T1299K
A234V	G1123R	I618N	Q552P	T164P
A238V	G1173S	I618T[#]	Q98P	T338I[#]
A309D	G1237V	I86M	Q98R[#]	T351I
A349V[#]	G1244E*	I980K[#]	R1048G	T351S
A357T	G1244R	K1060T[#]	R1066C	T351S;R851L[‡]
A455E*	G1247R	K162E	R1066G	T388M
A455V	G1249E	K464E	R1066H*	T465I
A457T	G1249R[#]	K464N	R1066L	T465N
A462P	G1265V	K522E	R1066M	T501A
A46D	G126D[#]	K522Q	R1070P	T582S
A534E	G1298V	K951E	R1070Q[#]	T604I
A554E[#]	G1349D[#]	L1011S	R1070W[#]	T908N
A559T	G149R	L102R	R1162Q	T990I
A559V	G149R;G576A;R668C[‡]	L102R;F1016S[‡]	R117C	V1008D
A561E	G178E[#]	L1065P	R117C;G576A;R668C[‡]	V1010D
A566D	G178R[#]	L1065R	R117G[#]	V1153E[#]
A613T			R117H	

Tablica 4: *CFTR* mutacije za koje je prema kliničkim podacima i/ili podacima *in vitro* ustanovljeno da mogu odgovoriti na D-IVA/TEZ/VNZ

A62P	G194R[#]	L1077P*	R117L[#]	V11I
A72D	G194V[#]	L1227S	R117L;L997F[‡]	V1240G[#]
A872E	G213E	L1324P[#]	R117P[#]	V1293G[#]
c.1367_1369dupTTG	G213E;R668C[‡]	L1335P[#]	R1239S	V1293I
C225R	G213V	L137P	R1283G	V1415F
C491R	G226R	L137R	R1283M[#]	V201M[#]
C590Y	G239R	L1388P	R1283S[#]	V232A
C866Y	G253R	L1480P[#]	R1438W	V232D[#]
D110E[#]	G27E	L159S	R248K	V317A
D110H[#]	G27R	L15P[#]	R258G[#]	V322M
D110N	G314E[#]	L15P;L1253F[‡]	R297Q	V392G
D1152A	G314R	L165S	R31L[#]	V456A
D1152H*	G424S	L167R	R334L[#]	V456F
D1270N[#]	G437D	L206W*	R334Q[#]	V520F
D1270Y	G451V	L210P	R347H[#]	V520I
D1312G	G461R	L293P	R347L[#]	V562I;A1006E[‡]
D1377H	G461V	L327P	R347P*	V562L
D1445N	G463V	L32P	R352Q*	V591A
D192G[#]	G480C	L333F	R352W[#]	V603F
D192N	G480D	L333H	R516G	V920L
D373N	G480S	L346P[#]	R516S	V920M
D426N	G500D	L441P	R553Q[#]	V93D
D443Y[#]	G545R	L453S	R555G	W1098C*
D443Y;G576A;R668C[‡#]	G551A	L467F	R560S	W1282G
D513G	G551D*	L558F	R560T	W1282R*
D529G	G551R	L594P	R600S	W202C
D565G	G551S[#]	L610S	R709Q	W361R
D567N	G576A;R668C[‡#]	L619S	R74Q[#]	W496R
D572N	G576A;S1359Y[‡]	L633P	R74Q;R297Q[‡]	Y1014C[#]
D579G[#]	G622D[#]	L636P	R74Q;V201M;D1270N[‡]	Y1032C[#]
D58H	G622V	L88S	R74W[#]	Y1032N
D58V	G628A	L927P	R74W;D1270N[‡#]	Y1073C
D614G[#]	G628R	L967F;L1096R[‡]	R74W;R1070W;D1270N[‡]	Y1092H
D651H	G85E*	L973F	R74W;S945L[‡]	Y109C
D651N	G85V	M1101K*	R74W;V201M[‡#]	Y109H
D806G	G91R	M1101R	R74W;V201M;D1270N[‡#]	Y109N[#]
D924N[#]	G930E	M1137R	R74W;V201M;L997F[‡]	Y122C
D979A	G970D[#]	M1137V	R751L[#]	Y1381H
D979V[#]	G970S	M1210K	R75L	Y161C
D985H	G970V	M150K	R75Q;L1065P[‡]	Y161D
D985Y	H1054D*	M150R	R75Q;N1088D[‡]	Y161S[#]
D993A	H1079P	M152L	R75Q;S549N[‡]	Y301C
D993G	H1085P	M152V[#]	R792G[#]	Y517C
D993Y	H1085R	M265R[#]	R792Q	Y563N*
E1104K	H1375N	M348K	R810G	Y569C
E1104V	H1375P[#]	M394L	R851L	Y89C
E1126K	H139L	M469V	R933G[#]	Y913C
E116K[#]	H139R	M498I	S1045Y	Y913S
	H146R	M952I[#]	S108F	Y919C
		M952T[#]		
		M961L		

Neki bolesnici s cističnom fibrozom imaju dvije rijetke ne-*F508del* mutacije gena *CFTR* koje nisu navedene u tablici 4. Uz pretpostavku da nemaju dvije mutacije klase I (*null*) (mutacije za koje je poznato da ne proizvode protein CFTR) (vidjeti dio 4.1), ti bi bolesnici mogli odgovoriti na liječenje. U tim se slučajevima o primjeni lijeka Alyftrek može

Tablica 4: *CFTR* mutacije za koje je prema kliničkim podacima i/ili podacima *in vitro* ustanovljeno da mogu odgovoriti na D-IVA/TEZ/VNZ

razmisliti kada liječnik smatra da će moguće koristi biti veće od mogućih rizika, a liječenje je potrebno provoditi pod pažljivim liječničkim nadzorom.

Postavljanje dijagnoze cistične fibroze u pojedinog bolesnika treba se temeljiti na dijagnostičkim smjernicama i kliničkoj prosudbi, jer među bolesnicima s istim genotipom postoji znatna varijabilnost u fenotipu.

* Mutacije potkrijepljene kliničkim podacima.
† Ne-kanonične mutacije mjesta izrezivanja (engl. *splicing*), kod kojih je djelotvornost ekstrapolirana iz kliničkih podataka za druge CFTR modulatore jer te mutacije nisu pogodne za FRT test.
‡ Kompleksne/složene mutacije kod kojih jedan alel gena *CFTR* ima višestruke mutacije, a one postoje neovisno o prisutnosti mutacija na drugom alelu.
¶ Mutacija N1303K ekstrapolirana je iz kliničkih podataka o primjeni IVA/TEZ/ELX u kombinaciji s IVA i potkrijepljena podacima testa na ljudskim epitelnim stanicama bronhija (engl. *Human Bronchial Epithelial*, HBE).
# Mutacije su ekstrapolirane iz podataka dobivenih na stanicama štitnjače štakora soja Fischer kod primjene TEZ/IVA ili IVA-a u monoterapiji u kojima pozitivan odgovor označava klinički odgovor.

Mutacije bez popratnog objašnjenja uključene su na temelju testa provedenog s D-IVA/TEZ/VNZ na stanicama štitnjače štakora soja Fischer u kojem pozitivan odgovor označava klinički odgovor.

Farmakodinamički učinci

Učinci na kloride u znoju

U ispitivanju 121-102 (osobe s CF-om koje su heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju mutaciju u genu *CFTR* zbog čega se očekuje da ili nema proizvodnje proteina CFTR ili protein CFTR ne prenosi kloridne ione i ne odgovara na druge CFTR modulatore (IVA i TEZ/IVA) *in vitro*), terapijska razlika između kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ i IVA/TEZ/ELX u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna iznosila je -8,4 mmol/l (95 % CI: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

U ispitivanju 121-103 (osobe s CF-om koje su homozigoti za mutaciju *F508del*, heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju ili mutaciju koja dovodi do poremećaja otvaranja kanala ili mutaciju s rezidualnom funkcijom, ili najmanje jednu mutaciju koja odgovara na liječenje kombinacijom IVA/TEZ/ELX bez mutacije *F508del*), terapijska razlika između kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ i IVA/TEZ/ELX u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna iznosila je -2,8 mmol/l (95 % CI: -4,7; -0,9; $P = 0,0034$).

U ispitivanju 121-105, kohorta B1 (osobe s CF-om u dobi od 6 do manje od 12 godina s najmanje jednom mutacijom koja odgovara na liječenje kombinacijom IVA/TEZ/ELX), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna iznosila je -8,6 mmol/l (95 % CI: -11; -6,3).

Kardiovaskularni učinci

Učinak na QT interval

Pri izloženostima koje odgovaraju onima do 6 puta većim od izloženosti kod primjene maksimalne preporučene doze VNZ-a i dozama do 3 puta većim od maksimalnih preporučenih doza za TEZ i D-IVA, QT/QTc interval u zdravih ispitanika nije bio produljen u klinički relevantnoj mjeri.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ u osoba s CF-om u dobi od 12 i više godina procijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja faze 3 kontrolirana kombinacijom IVA/TEZ/ELX (ispitivanja 121-102 i 121-103). Farmakokinetički profil, sigurnost primjene i djelotvornost

kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ u osoba s CF-om u dobi od 6 do manje od 12 godina potkrijepljeni su dokazima iz ispitivanja kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ u osoba s CF-om u dobi od 12 i više godina (ispitivanja 121-102 i 121-103) i dodatnim podacima iz otvorenog ispitivanja faze 3 (ispitivanje 121-105, kohorta B1).

Ispitivanja 121-102 i 121-103

Ispitivanje 121-102 bilo je 52-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano kombinacijom IVA/TEZ/ELX, provedeno u osoba s CF-om koje su heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju mutaciju u genu *CFTR* zbog čega se očekuje da nema proizvodnje proteina CFTR ili da protein CFTR ne prenosi kloridne ione i ne odgovara na druge CFTR modulatore (IVA i TEZ/IVA) *in vitro*. Ukupno 398 osoba s CF-om u dobi od 12 i više godina primalo je IVA/TEZ/ELX tijekom 4-tjednog uvodnog (engl. *run-in*) razdoblja, nakon kojeg su randomizirani na primanje kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ ili kombinacije IVA/TEZ/ELX tijekom 52-tjednog razdoblja liječenja. Srednja vrijednost dobi bila je 30,8 godina (raspon: od 12,2 godine do 71,6 godina; 14,3 % bilo je mlađe od 18 godina), 41 % bile su žene, a 59 % muškarci. Nakon 4-tjednog uvodnog razdoblja, srednja vrijednost $ppFEV_1$ na početku iznosila je 67,1 postotnih bodova (raspon: 28,0; 108,6), srednja vrijednost rezultata upitnika CFQ-R RD na početku bila je 84,4 (raspon: 22,2; 100), a srednja vrijednost koncentracije klorida u znoju iznosila je na početku 53,9 mmol/l (raspon: 10,0 mmol/l; 113,5 mmol/l).

Ispitivanje 121-103 bilo je 52-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano kombinacijom IVA/TEZ/ELX, provedeno u osoba s CF-om koje imaju jedan od sljedećih genotipova: homozigoti za mutaciju *F508del*, heterozigoti za mutaciju *F508del* te ili mutaciju zbog koje je poremećeno otvaranje kanala ili mutaciju rezidualne funkcije, ili najmanje jednu mutaciju koja odgovara na kombinaciju IVA/TEZ/ELX a bez mutacije *F508del*. Ukupno 573 osobe s CF-om u dobi od 12 i više godina primale su IVA/TEZ/ELX tijekom 4-tjednog uvodnog razdoblja, a zatim su randomizirane na primanje kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ ili kombinacije IVA/TEZ/ELX tijekom 52-tjednog razdoblja liječenja. Srednja vrijednost dobi bila je 33,7 godina (raspon: od 12,2 godine do 71,2 godine; 13,8 % bilo je mlađe od 18 godina), 48,9 % bile su žene, a 51,1 % muškarci. Nakon 4-tjednog uvodnog razdoblja, srednja vrijednost $ppFEV_1$ na početku iznosila je 66,8 postotnih bodova (raspon: 36,4; 112,5), srednja vrijednost rezultata upitnika CFQ-R RD na početku bila je 85,7 (raspon: 27,8; 100), a srednja vrijednost koncentracije klorida u znoju iznosila je na početku 42,8 mmol/l (raspon: 10,0 mmol/l; 113,3 mmol/l).

U oba ispitivanja mjera primarnog ishoda bila je neinferiornost u pogledu srednje vrijednosti apsolutne promjene $ppFEV_1$ od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna. Ključna mjera sekundarnog ishoda bila je superiornost u pogledu srednje vrijednosti apsolutne promjene u koncentraciji klorida u znoju od početka do kraja 24. tjedna.

Vidjeti u tablici 5 sažeti prikaz ključnih ishoda za djelotvornost u ispitivanjima 121-102 i 121-103.

Tablica 5: Analize djelotvornosti u ispitivanjima 121-102 i 121-103

Analiza*	**Statistika**	**Ispitivanje 121-102**		**Ispitivanje 121-103**	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	**IVA/TEZ/ELX N = 202**	**D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284**	**IVA/TEZ/ELX N = 289**
Primarni ishodi					
Početna vrijednost $ppFEV_1$ (postotni bodovi)	Srednja vrijednost (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Apsolutna promjena vrijednosti $ppFEV_1$ od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (postotni bodovi)	n	187	193	268	276
	Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)

Tablica 5: Analize djelotvornosti u ispitivanjima 121-102 i 121-103					
Analiza*	**Statistika**	**Ispitivanje 121-102**		**Ispitivanje 121-103**	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	**IVA/TEZ/ELX N = 202**	**D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284**	**IVA/TEZ/ELX N = 289**
	Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata, 95 % CI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	P-vrijednost (jednostrana) za neinferiornost†	< 0,0001		< 0,0001	
Ključni sekundarni ishodi					
Početna vrijednost koncentracije klorida u znoju (mmol/l)	Srednja vrijednost (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Apsolutna promjena vrijednosti koncentracije klorida u znoju od početka do kraja 24. tjedna (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata, 95 % CI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P-vrijednost (dvostrana)	< 0,0001		0,0034	
Ostali sekundarni ishodi §					
Broj plućnih egzacerbacija do kraja 52. tjedna	Broj događaja	67	90	86	79
	Stopa događaja godišnje	0,32	0,42	0,29	0,26
	Razlika stopa, 95 % CI	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R od početka ispitivanja do kraja 24 tjedna (bodovi)	n	186	192	268	270
	Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata, 95 % CI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	

$ppFEV_1$: postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE (engl. *standard error*): standardna pogreška; CFQ-R RD: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi (respiratorna domena) (engl. *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (respiratory domain*), CFQ-R RD)
Napomena: Analize su se temeljile na potpunom skupu podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS). FAS je definiran kao svi randomizirani ispitanici koji imaju određenu mutaciju alela CFTR-a i primili su najmanje 1 dozu ispitivane terapije.
* Svrha 4-tjedne primjene kombinacije IVA/TEZ/ELX kao uvodnog razdoblja bila je da se odrede početne vrijednosti uz liječenje.
† Unaprijed određena granica neinferiornosti iznosila je -3,0 postotna boda.
§ Nije kontrolirano za multiplicitet.

U ispitivanjima 121-102 i 121-103, srednja vrijednost apsolutne promjene $ppFEV_1$ i apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna održala se do 52. tjedna.

Ispitivanje 121-105
Ispitivanje 121-105 bilo je otvoreno ispitivanje provedeno u osoba s CF-om i najmanje jednom mutacijom koja odgovara na liječenje kombinacijom IVA/TEZ/ELX. U kohorti B1 procjenjivale su se sigurnost primjene, podnošljivost i djelotvornost kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja u ukupno 78 osoba s CF-om u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost

dobi bila je 9,1 godina (raspon: od 6,2 godine do 12,0 godina), 43,6 % bile su djevojčice, 56,4 % dječaci). Svi ispitanici u kohorti B1 primali su na početku IVA/TEZ/ELX. Srednja vrijednost $ppFEV_1$ uz kombinaciju IVA/TEZ/ELX iznosila je na početku 99,7 postotnih bodova (raspon: 29,3; 146,0), srednja vrijednost rezultata upitnika CFQ-R RD uz IVA/TEZ/ELX iznosila je na početku 84,8 boda (raspon: 16,7; 100), a srednja vrijednost koncentracije klorida u znoju uz IVA/TEZ/ELX iznosila je na početku 40,4 mmol/l (raspon: 11,5 mmol/l; 109,5 mmol/l).

U ispitivanju 121-105, kohorti B1, sigurnost primjene i podnošljivost bile su primarne mjere ishoda. Mjere ishoda za djelotvornost uključivale su apsolutnu promjenu vrijednosti $ppFEV_1$, apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju, apsolutnu promjenu rezultata za respiratornu domenu upitnika CFQ-R i broj plućnih egzacerbacija do 24. tjedna.

Vidjeti tablicu 6 za sažeti prikaz ishoda za djelotvornost.

Tablica 6: Analize djelotvornosti, ispitivanje 121-105 (kohorta B1)

Analiza	Statistika	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Sekundarna djelotvornost		
Početna vrijednost $ppFEV_1$	Srednja vrijednost (SD)	99,7 (15,1)
Početna vrijednost koncentracije klorida u znoju	Srednja vrijednost (SD)	40,4 (20,9)
Apsolutna promjena vrijednosti $ppFEV_1$ od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (postotni bodovi)	Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (95 % CI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Apsolutna promjena vrijednosti koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (mmol/l)	Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (95 % CI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Apsolutna promjena rezultata u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (bodovi)	Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (95 % CI)	3,9 (1,5; 6,3)
Broj plućnih egzacerbacija do kraja 24 tjedna	Stopa događaja godišnje	0,15

CI: interval pouzdanosti; $ppFEV_1$: postotak predviđenog forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi; SD: standardna devijacija; CFQ-R: revidirani upitnik o cističnoj fibrozi

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s cističnom fibrozom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika VNZ-a, TEZ-a i D-IVA-a u osoba s CF-om slična je onoj u zdravih odraslih ispitanika. Nakon započetog doziranja kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ jednom dnevno, koncentracija VNZ-a u plazmi dosegla je stanje dinamičke ravnoteže u roku od 20 dana, TEZ-a u roku od 8 dana, a D-IVA-a također u roku od 8 dana.

Pri doziranju kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ do stanja dinamičke ravnoteže, omjer akumulacije na temelju AUC-a iznosi približno 6,09 za VNZ, 1,92 za TEZ i 1,74 za D-IVA. Ključni farmakokinetički parametri za kombinaciju D-IVA/TEZ/VNZ u stanju dinamičke ravnoteže u osoba s CF-om u dobi od 12 i više godina prikazani su u tablici 7.

Tablica 7: Srednja vrijednost (SD) farmakokinetičkih parametara za VNZ, TEZ i D-IVA u stanju dinamičke ravnoteže u osoba s CF-om u dobi od 12 i više godina			
Doza	**Djelatna tvar**	**C_{max} (µg/ml)**	**AUC_{0-24h} (µg·h/ml)**
D-IVA 250 mg /TEZ 100 mg /VNZ 20 mg	VNZ	0,812 (0,344)	18,6 (8,08)
	TEZ	6,77 (1,24)	89,5 (28,0)
	D-IVA	2,33 (0,637)	39,0 (15,3)
SD: standardna devijacija; C_{max}: maksimalna opažena koncentracija; AUC_{0-24h}: površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže			

Apsorpcija

VNZ, TEZ i D-IVA apsorbiraju se s medijanom vremena (raspon) do maksimalne koncentracije (t_{max}) od približno 7,80 sati (od 3,70 do 11,9 sati), 1,60 sati (od 1,40 do 1,70 sati) odnosno 3,7 sati (od 2,7 do 11,4 sata).

Kad se primjenjuje s hranom koja sadrži masti, izloženost VNZ-u (AUC) povećava se približno 4 – 6 puta u usporedbi s primjenom natašte. Kad se primjenjuje s hranom koja sadrži masti, izloženost D-IVA-u povećava se približno 3 – 4 puta u usporedbi s primjenom natašte, dok na izloženost TEZ-u hrana nema klinički značajan učinak (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

VNZ i D-IVA vezani su > 99 % za proteine plazme, prvenstveno za albumin i alfa 1-kiseli glikoprotein. Približno 99 % TEZ-a vezano je za proteine plazme, prvenstveno za albumin.

Nakon peroralne primjene kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ, srednja vrijednost (SD) prividnog volumena distribucije VNZ-a, TEZ-a i D-IVA-a iznosila je 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) odnosno 157 l (47,3). VNZ, TEZ i D-IVA ne raspodjeljuju se prvenstveno u ljudske crvene krvne stanice.

Biotransformacija

VNZ se opsežno metabolizira u ljudi, uglavnom putem CYP3A4/5. VNZ nema glavne cirkulirajuće metabolite.

TEZ se opsežno metabolizira u ljudi, uglavnom putem CYP3A4/5. Nakon peroralne primjene jedne doze od 100 mg ^{14}C-TEZ-a zdravim muškim ispitanicima, M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ tri su glavna cirkulirajuća metabolita TEZ-a u ljudi. M1-TEZ ima sličnu potentnost kao i TEZ i smatra se farmakološki aktivnim. M2-TEZ je znatno manje farmakološki aktivan nego TEZ ili M1-TEZ, a M5-TEZ se ne smatra farmakološki aktivnim. Drugi manji cirkulirajući metabolit, M3-TEZ, nastaje izravnom glukuronidacijom TEZ-a.

D-IVA se primarno metabolizira putem CYP3A4/5 čime nastaju dva glavna cirkulirajuća metabolita, M1-D-IVA i M6-D-IVA. M1-D-IVA ima približno jednu petinu jačine D-IVA-a i smatra se farmakološki aktivnim. M6-D-IVA se ne smatra farmakološki aktivnim.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ, srednje vrijednosti (SD) prividnog klirensa VNZ-a, TEZ-a i D-IVA-a iznosile su 1,18 (0,455) l/h, 0,937 (0,338) l/h odnosno 6,52 (2,77) l/h. Nakon primjene tableta s fiksnom kombinacijom D-IVA/TEZ/VNZ, srednje vrijednosti (SD) terminalnog poluvijeka VNZ-a, TEZ-a i D-IVA-a iznosile su približno 54,0 (10,1) sata, 92,4 (23,1) sata odnosno 17,3 (2,67) sata. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nakon primjene tableta s fiksnom kombinacijom D-IVA/TEZ/VNZ u osoba s CF-om, srednje vrijednosti (SD) efektivnog poluvijeka VNZ-a, TEZ-a i D-IVA-a iznosile su približno 92,8 (30,2) sati, 22,5 (5,85) sati odnosno 19,2 (8,71) sata.

Izlučivanje

Nakon peroralne primjene samo ^{14}C-VNZ-a veći dio radioaktivnosti (91,6 %) bio je eliminiran stolicom, primarno u obliku metabolita.

Nakon peroralne primjene samo ^{14}C-TEZ-a, veći dio doze (72 %) bio je izlučen stolicom (nepromijenjen ili kao M2-TEZ), a oko 14 % otkriveno je u mokraći (uglavnom kao M2-TEZ), što je do 26. dana od primjene dovelo do srednje vrijednosti ukupno otkrivene doze od 86 %.

Prema nekliničkim podacima, većina ^{14}C-D-IVA-a izlučuje se stolicom. Glavni izlučeni metaboliti D-IVA bili su M1-D-IVA i M6-D-IVA. Na temelju strukture D-IVA (deuterirani izotopolog) slične onoj IVA te nekliničkih podataka, očekuje se da će njihovo izlučivanje u ljudi biti slično.

Nakon peroralne primjene samo ^{14}C-IVA-a, veći dio IVA-a (87,8 %) bio je eliminiran stolicom nakon metaboličke konverzije. Izlučivanje IVA-a i metabolita u mokraći bilo je minimalno (u mokraći je otkriveno samo 6,6 % IVA).

Oštećenje funkcije jetre

Kombinacija D-IVA/TEZ/VNZ nije ispitivana u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Nakon jedne doze kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ, u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ukupna izloženost VNZ-u bila je približno 30 % manja, slično ukupnoj izloženosti TEZ-u, dok je ukupna izloženost D-IVA-u bila 20 % manja u usporedbi sa zdravim, demografski podudarnim ispitanicima.

Oštećenje funkcije bubrega

VNZ, TEZ i D-IVA zanemarivo se izlučuju mokraćom (vidjeti „Eliminacija”).

VNZ sam ili u kombinaciji s TEZ-om i D-IVA-om nije ispitivan u osoba s CF-om i teškim oštećenjem funkcije bubrega [procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) manja od 30 ml/min] ili u onih sa završnim stadijem bolesti bubrega. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, izloženost VNZ-u izgleda slično u bolesnika s blagim (N = 126; eGFR od 60 do manje od 90 ml/min/1,73 m^2) i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (N = 2; eGFR od 30 do manje od 60 ml/min/1,73 m^2) u usporedbi s onima s normalnom funkcijom bubrega (N = 580; eGFR od 90 ml/min/1,73 m^2 ili više).

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, izloženost TEZ-u bila je slična u bolesnika s blagim (N = 172; eGFR od 60 do manje od 90 ml/min/1,73 m^2) i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (N = 8; eGFR od 30 do manje od 60 ml/min/1,73 m^2) u usporedbi s onima s normalnom funkcijom bubrega (N = 637; eGFR od 90 ml/min/1,73 m^2 ili više).

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, izloženost D-IVA-u bila je slična u bolesnika s blagim (N = 132; eGFR od 60 do manje od 90 ml/min/1,73 m^2) i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (N = 2; eGFR od 30 do manje od 60 ml/min/1,73 m^2) u usporedbi s onima s normalnom funkcijom bubrega (N = 577; eGFR od 90 ml/min/1,73 m^2 ili više) (vidjeti dio 4.2).

Rasna pripadnost

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, rasna pripadnost nije imala klinički važan učinak na izloženost VNZ-u u bijelaca (N = 664) i onih koji nisu bijelci (N = 44). Ispitanike nebjelačke rase činilo je 9 crnaca ili Afroamerikanaca, 7 Azijaca, 7 potomaka više rasa, 2 Američka Indijanca ili domoroca Aljaske, 2 ispitanika drugog etničkog podrijetla, dok za njih 17 podaci nisu prikupljeni.

Vrlo ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju usporedivu izloženost TEZ-u u bijelaca (N = 652) i onih koji nisu bijelci (N = 8). Ispitanike nebjelačke rase činilo je 5 crnaca ili Afroamerikanaca i 3 starosjedioca Havaja ili drugih otoka u Tihom oceanu.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, rasna pripadnost nije imala klinički važan učinak na farmakokinetiku D-IVA-a u bijelaca (N = 670) i onih koji nisu bijelci (N = 41). Ispitanike nebjelačke rase činilo je 18 crnaca ili Afroamerikanaca, 2 Azijca, 3 ispitanika bila su potomci više rasa, 1 je bio drugog etničkog podrijetla, a za njih 17 podaci nisu prikupljeni.

Spol

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, između muškaraca i žena nema kliničkih relevantnih razlika u izloženosti VNZ-u (433 muškarca u usporedbi s 275 žena), TEZ-u i D-IVA-u.

Starije osobe

U klinička ispitivanja kombinacije D-IVA/TEZ/VNZ bile su uključene 2 osobe s CF-om u dobi od 65 i više godina. Taj broj nije bio dovoljan da bi se moglo odrediti odgovaraju li oni na liječenje drugačije od mlađih osoba s CF-om (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijski ispitanici s CF-om u dobi od 6 do manje od 18 godina

Izloženost VNZ-u, TEZ-u i D-IVA-u opažena u ispitivanjima faze 3 i utvrđena na temelju analize populacijske farmakokinetike prikazana je u tablici 8 prema dobnim skupinama. U dobnoj skupini od 6 do manje od 18 godina, izloženost VNZ-u, TEZ-u i D-IVA-u nalazi se unutar raspona zabilježenog u odraslih s CF-om.

Tablica 8: Srednja vrijednost (SD) izloženosti vanzakaftoru, tezakaftoru i deutivakaftoru po dobnoj skupini

Dobna skupina	**Tjelesna težina**	**Doza**	**VNZ AUC_{0-24h} (µg·h/ml)**	**TEZ AUC_{0-24h} (µg·h/ml)**	**M1-TEZ $AUC_{0-24h, ss}$ (µg·h/ml)**	**D-IVA AUC_{0-24h} (µg·h/ml)**
od 6 do < 12 godina	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg jednom dnevno TEZ 60 mg jednom dnevno D-IVA 150 mg jednom dnevno	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg jednom dnevno TEZ 100 mg jednom dnevno D-IVA 250 mg jednom dnevno	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
od 12 do < 18 godina	- (N = 66)	VNZ 20 mg jednom dnevno TEZ 100 mg jednom dnevno D-IVA 250 mg jednom dnevno	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 godina	- (N = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)

SD: standardna devijacija; AUC_{0-24h}: površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Vanzakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Plodnost i trudnoća

VNZ nije bio teratogen u štakora u dozi od 10 mg/kg na dan i u kunića u dozi od 40 mg/kg na dan (na temelju AUC-a za VNZ, približno 30 odnosno 22 puta višoj od maksimalne preporučene doze u ljudi (engl. *maximum recommended human dos*e, MRHD)).

VNZ nije imao učinka na plodnost i rani razvoj embrija u štakora uz oralne doze do 12,5 mg/kg na dan za mužjake i 10 mg/kg na dan za ženke (na temelju AUC-a vanzakaftora, doza primjenjivana mužjacima približno je 19 puta, a ženkama 30 puta veća od MRHD-a). U skotnih štakorica opažen je transplacentarni prijenos VNZ-a.

Tezakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. U skotnih štakorica opažen je transplacentarni prijenos TEZ-a.

Ispitivanja toksičnosti u juvenilnih štakora izloženih od 7. do 35. postnatalnog dana (PND 7 – 35) pokazala su mortalitet i stanje ugibanja čak i pri niskim dozama. Nalazi su bili povezani s dozom i većinom su bili teži kad se s doziranjem tezakaftora započelo ranije u postnatalnom razdoblju. Tijekom izloženosti štakora od PND 21. do 49. toksičnost se nije pokazala pri najvišoj dozi koja je bila približno dva puta viša od doze namijenjene čovjeku. Tezakaftor i njegov metabolit, M1-TEZ, supstrati su P-glikoproteina. Niže razine aktivnosti P-glikoproteina u mozgu u mlađih štakora rezultirale su višim razinama tezakaftora i M1-TEZ u mozgu. Ti nalazi vjerojatno nisu značajni za pedijatrijsku populaciju u dobi od 6 i više godina u kojoj su razine ekspresije P-glikoproteina ekvivalentne razinama opaženima u odraslih, a u kojoj je lijek indiciran.

Plodnost i trudnoća

TEZ nije imao učinka na plodnost i rani razvoj embrija u štakora uz oralne doze do 200 mg/kg na dan za mužjake i 100 mg/kg na dan za ženke (na temelju AUC-a tezakaftora, doza primjenjivana mužjacima bila je približno 3 puta i ženkama također 3 puta veća od MRHD-a).

Deutivakaftor

D-IVA je deuterirani izotopolog IVA-a, a sličnost njihovih profila toksičnosti ustanovljena je tijekom 13-tjednog ispitivanja toksičnosti u štakora. Za D-IVA nisu provedena dodatna ispitivanja toksičnosti, jer su se podaci iz ispitivanja s IVA-om smatrali dovoljnima da dokažu profil toksičnosti D-IVA-a.

Kao i za IVA, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Plodnost i trudnoća (IVA)

Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) u nalazima za plodnost iznosila je 100 mg/kg na dan (što je 8 puta više od MRHD-a na temelju zbroja AUC-a za ivakaftor i njegove metabolite) u mužjaka štakora i 100 mg/kg na dan (5 puta MRHD na temelju zbroja AUC-a za ivakaftor i njegove metabolite) u ženki štakora.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, ivakaftor je smanjio indekse preživljenja i laktacije i prouzročio smanjenje tjelesne težine mladunčadi. NOAEL za vijabilnost i rast potomstva odgovara razini izloženosti približno 5 puta većoj od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima u odraslih osoba pri MRHD-u. U skotnih ženki štakora i kunića opažen je transplacentarni prijenos ivakaftora.

Juvenilne životinje

Nalazi katarakte opaženi su u mladih štakora koji su od 7. do 35. postnatalnog dana primali doze ivakaftora od 10 mg/kg na dan i veće (0,3 puta MRHD na temelju sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima). Ovaj nalaz nije bio opažen u fetusa dobivenih od ženki štakora liječenih ivakaftorom od 7. do 17. dana gestacije, u mladunčadi štakora izložene u određenoj mjeri ivakaftoru putem progutanog mlijeka do 20. postnatalnog dana, u 7-tjednih štakora ili u pasa u dobi od 3,5 do 5 mjeseci liječenih ivakaftorom. Nije poznato koja je moguća važnost ovih nalaza za ljude (vidjeti dio 4.4).

Deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kombinacije u štakora, koja su uključivala istodobnu primjenu VNZ-a, TEZ-a i D-IVA-a radi procjene moguće aditivne i/ili sinergističke toksičnosti, nisu proizvela nikakve neočekivane toksičnosti niti interakcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena (E468)
hipromeloza (E464)
hipromelozaacetatsukcinat
magnezijev stearat (E470b)
celuloza, mikrokristalična (E460(i))
natrijev laurilsulfat (E487)

Film-ovojnica tablete

bojilo *Carmine* (E120)
bojilo *Brilliant Blue FCF aluminium lake* (E133)
hidroksipropilceluloza (E463)
hipromeloza (E464)
željezov oksid, crveni (E172)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

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

3 godine

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

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Termoformni blister izrađen od poli(klorotrifluoroetilenskog) (PCTFE) filma laminiranog na film od poli(vinilklorida) (PVC), nepropusno zatvoren (aluminijskom) folijom.

Veličina pakiranja

Deutivakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg/vanzakaftor 10 mg filmom obložene tablete

Alyftrek veličina pakiranja od 56 tableta (4 blistera, svaki po 14 tableta)

Deutivakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg/vanzakaftor 4 mg filmom obložene tablete

Alyftrek veličina pakiranja od 84 tablete (4 blistera, svaki po 21 tabletu)

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. lipnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu/en.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES) (VX24-121-107): Kako bi se dodatno okarakterizirale djelotvornost i sigurnost primjene kombinacije deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor u liječenju cistične fibroze u osoba u dobi od 6 i više godina koje imaju najmanje jednu mutaciju koja nije klase 1 u genu za transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu (CFTR), uključujući one koji imaju dvije mutacije koje nisu *F508del* (npr. *N1303K*, ne-kanoničnu mutaciju mjesta izrezivanja i mutacije potkrijepljene podacima dobivenim na stanicama štitnjače štakora soja Fischer), nositelj odobrenja će provesti i dostaviti rezultate neintervencijskog ispitivanja temeljenog na podacima iz registra bolesnika, prema dogovorenom planu ispitivanja.	Konačno izvješće kliničkog ispitivanja u prosincu 2030.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 125 mg deutivakaftora, 50 mg tezakaftora i vanzakaftorkalcij dihidrat u količini koja odgovara 10 mg vanzakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tablete progutajte cijele.

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Uzimajte dvije tablete jednom dnevno

Otvorite

Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1943/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg deutivakaftora, 20 mg tezakaftora i vanzakaftorkalcij dihidrat u količini koja odgovara 4 mg vanzakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Tablete progutajte cijele.

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Uzimajte tri tablete jednom dnevno

Otvorite

Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1943/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmom obložene tablete
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmom obložene tablete
deutivakaftor/tezakaftor/vanzakaftor
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Alyftrek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Alyftrek
3. Kako uzimati Alyftrek
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Alyftrek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Alyftrek i za što se koristi

Alyftrek je tableta koja sadrži tri djelatne tvari: deutivakaftor, tezakaftor i vanzakaftor.

Alyftrek **je namijenjen osobama u dobi od 6 i više godina s cističnom fibrozom koje imaju najmanje jednu mutaciju** u genu pod nazivom transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu ili skraćeno *CFTR* (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) koji može reagirati na liječenje lijekom Alyftrek. Cistična fibroza (CF) nasljedna je bolest kod koje gusta ljepljiva sluz može začepiti pluća i probavni sustav. Alyftrek je namijenjen za dugotrajno liječenje.

Alyftrek djeluje na protein pod nazivom CFTR. U nekih osoba s cističnom fibrozom koje imaju mutaciju gena *CFTR* taj je protein oštećen. Vanzakaftor i tezakaftor povećavaju količinu proteina CFTR na površini stanice, a deutivakaftor povećava funkciju tog proteina.

Alyftrek Vam pomaže kod disanja tako što poboljšava plućnu funkciju. Možete također primijetiti da se ne razbolijevate tako često ili da lakše dobivate na tjelesnoj težini.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Alyftrek

Nemojte uzimati Alyftrek
- **ako ste alergični** na deutivakaftor, tezakaftor, vanzakaftor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Obratite se svom liječniku i nemojte uzimati tablete ako to vrijedi za Vas.

Upozorenja i mjere opreza

- **Oštećenje jetre i pogoršanje jetrene funkcije u osoba s bolešću jetre i bez nje ustanovljeno je** u nekih bolesnika koji uzimaju ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, lijek koji ima iste ili slične sastojke kao i lijek Alyftrek. Pogoršanje funkcije jetre može biti ozbiljno i može zahtijevati presađivanje jetre.

- **Obratite se svom liječniku ako imate probleme s jetrom** ili ste ih prije imali.

  Liječnik će Vam provesti neke **krvne pretrage da bi provjerio jetru** prije i tijekom liječenja lijekom Alyftrek, osobito ako ste prije imali visoke razine jetrenih enzima na krvnim pretragama. Povišeni jetreni enzimi u krvi česti su u bolesnika s cističnom fibrozom i u onih koji uzimaju Alyftrek.

  Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve simptome problema s jetrom. Oni su navedeni u dijelu 4.

- U bolesnika koji su uzimali Alyftrek zabilježene su depresija i tjeskoba. **Odmah se obratite svom liječniku ako se Vama (ili nekome tko uzima ovaj lijek) pojave neki od ovih simptoma koji mogu biti znakovi depresije ili drugih psihijatrijskih poremećaja:** tužno ili promijenjeno raspoloženje, tjeskoba, osjećaj emocionalne nelagode ili misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, poteškoće sa spavanjem i/ili neuobičajeno ponašanje (pogledajte dio 4).

- **Obratite se svom liječniku ako imate probleme s bubrezima** ili ste ih prije imali.

- **Ako imate dvije mutacije klase I** (mutacije za koje je poznato da ne proizvode protein CFTR), ne smijete uzimati Alyftrek jer se ne očekuje da ćete reagirati na liječenje tim lijekom.

- Ako Vam je **presađen organ, obratite se svom liječniku** prije početka liječenja lijekom Alyftrek.

- **Obratite se svom liječniku ako ste prije uzimali neki drugi lijek koji sadrži tezakaftor ili ivakaftor i ako ste ga privremeno ili trajno prestali uzimati zbog nuspojava.** Liječnik će Vas možda htjeti češće pratiti.

- **Obratite se svom liječniku ako primjenjujete hormonsku kontracepciju** (za sprječavanje trudnoće) – primjerice žene koje uzimaju kontracepcijske tablete. To može značiti veću vjerojatnost da ćete dobiti osip dok uzimate Alyftrek. Ako Vam se pojavi osip dok uzimate Alyftrek, obratite se liječniku.

- **Liječnik Vam može napraviti pregled očiju** prije i tijekom liječenja lijekom Alyftrek. U neke djece i adolescenata koji uzimaju ivakaftor, koji je sličan deutivakaftoru, jednoj od djelatnih tvari u lijeku Alyftrek, nastalo je zamućenje očne leće (katarakta) bez ikakvog utjecaja na vid.

Djeca mlađa od 6 godina

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 6 godina jer nije poznato je li Alyftrek siguran i djelotvoran u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Alyftrek

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Alyftrek ili povećati vjerojatnost nastanka nuspojava. Osobito obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od lijekova navedenih u nastavku. Ako uzimate ijedan od ovih lijekova, liječnik mu može promijeniti dozu.

- **Antimikotici** (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija). Oni uključuju flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol.
- **Antibiotici** (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija). Oni uključuju klaritromicin, eritromicin, rifampicin, rifabutin i telitromicin.

- **Lijekovi protiv napadaja** (primjenjuju se za liječenje epileptičnih napadaja). Oni uključuju karbamazepin, fenobarbital i fenitoin.
- **Biljni lijekovi.** Oni uključuju gospinu travu (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresivi** (primjenjuju se nakon presađivanja organa). Oni uključuju ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus.
- **Srčani glikozidi** (primjenjuju se za liječenje nekih bolesti srca). Oni uključuju digoksin.
- **Antikoagulansi** (primjenjuju se za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka). Oni uključuju varfarin.
- **Lijekovi za šećernu bolest.** Oni uključuju glimepirid i glipizid.
- **Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka.** Oni uključuju verapamil.

Alyftrek s hranom i pićem
Tijekom liječenja izbjegavajte hranu ili pića koja sadrže grejpfrut jer povećavaju količinu lijeka Alyftrek u tijelu što može pojačati njegove nuspojave.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, **obratite se svom liječniku za savjet** prije nego uzmete ovaj lijek.
- **Trudnoća:** Liječnik će Vam pomoći da odlučite što je najbolje za Vas i Vaše dijete.
- **Dojenje:** Tezakaftor je otkriven u dojene djece. Nema dovoljno informacija kako bi se utvrdilo prelazi li vanzakaftor ili deutivakaftor u majčino mlijeko; međutim, ivakaftor je otkriven u dojene djece. Liječnik će razmotriti korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za Vas kako bi Vam pomogao da odlučite hoćete li prestati dojiti ili prestati s liječenjem.

Upravljanje vozilima i strojevima
Zbog lijeka Alyftrek možete osjećati omaglicu. Ako osjećate omaglicu, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ili rukovati strojevima osim ako lijek na Vas tako ne utječe.

Alyftrek sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Alyftrek

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Alyftrek tablete imaju dvije različite jačine. Točnu dozu odredit će Vam liječnik.

Preporučena doza za osobe u dobi od 6 i više godina:

Tjelesna težina	Doza na dan	Jačina tablete
Manja od 40 kg	**Tri okrugle tablete**, jednom dnevno	deutivakaftor 50 mg/tezakaftor 20 mg /vanzakaftor 4 mg
40 kg ili veća	**Dvije tablete u obliku kapsule**, jednom dnevno	deutivakaftor 125 mg/tezakaftor 50 mg /vanzakaftor 10 mg

Tablete lijeka Alyftrek uzimajte s hranom koja sadrži masti. Glavni obroci ili međuobroci koji sadrže masti uključuju one pripremljene s maslacem ili uljem ili one koji sadrže jaja. Ostala hrana koja sadrži masti:
- sir, punomasno mlijeko, mliječni proizvodi od punomasnog mlijeka, jogurt, čokolada
- meso, masna riba
- avokado, humus, proizvodi od soje (tofu)
- orašasti plodovi, nutritivne pločice ili pića koji sadrže masti.

Dok uzimate Alyftrek izbjegavajte hranu i pića koja sadrže grejpfrut. Više o tome pogledajte pod naslovom „Alyftrek s hranom i pićem” u dijelu 2.

Tablete progutajte cijele. Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja.

Uzimajte ih u približno isto vrijeme svaki dan. Tablete se uzimaju kroz usta.

I dalje morate uzimati sve druge lijekove, osim ako Vam liječnik kaže da prestanete.

Ako imate umjerenih problema s jetrom, ovaj se lijek ne preporučuje, ali liječnik će odlučiti je li za Vas odgovarajuće da uzimate ovaj lijek.

Ako imate teških problema s jetrom, ne smijete uzimati ovaj lijek. Pogledajte također *Upozorenja i mjere opreza* u dijelu 2.

Ako uzmete više lijeka Alyftrek nego što ste trebali
Obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet. Po mogućnosti ponesite sa sobom lijek i ovu uputu. Možete dobiti nuspojave, uključujući one navedene u dijelu 4 u nastavku.

Ako ste zaboravili uzeti Alyftrek
Ako zaboravite uzeti dozu, odredite koliko je vremena prošlo otkako ste je trebali uzeti.
- Ako je od vremena kad ste trebali uzeti dozu **proteklo manje od 6 sati**, zaboravljene tablete uzmite što prije. Zatim se vratite na uobičajeni raspored uzimanja.
- Ako je od vremena kad ste trebali uzeti dozu **proteklo više od 6 sati**, preskočite zaboravljenu dozu, a sljedeći dan nastavite uzimati tablete prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene tablete.

Ako prestanete uzimati Alyftrek
Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Alyftrek. Važno je da redovito uzimate ovaj lijek. Nemojte uvoditi promjene osim ako Vam tako kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Mogući znakovi problema s jetrom
Povišeni jetreni enzimi u krvi česti su u osoba s cističnom fibrozom i u onih koji uzimaju Alyftrek. Ovo mogu biti znakovi problema s jetrom:
- bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha (abdomena)
- žuta boja kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučnina ili povraćanje
- tamna boja mokraće.

Depresija. Znakovi uključuju tužno ili promijenjeno raspoloženje, tjeskobu, osjećaj emocionalne nelagode.

Ako imate neki od ovih simptoma, **odmah obavijestite svog liječnika**.

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)
- povišeni jetreni enzimi (znakovi opterećenja jetre)
- glavobolja

- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)
- začepljen nos (kongestija nosa)
- infekcija gornjih dišnih puteva (nosa i grla)
- gripa (influenca)
- crveno ili bolno grlo (orofaringealna bol)
- omaglica
- bakterije u iskašljaju

Česte (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)
- depresija
- osip
- povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (znak razgradnje mišića) u rezultatima pretraga krvi
- tjeskoba
- curenje nosa (rinitis)
- bol u uhu
- nelagoda u uhu
- crvenilo grla (faringealni eritem)
- zvonjava ili zujanje u ušima (tinitus)
- povećani priljev krvi do bubnjića što može uzrokovati crvenilo i upalu (hiperemija bubnjića)
- tegobe sa živcima u unutarnjem uhu što može utjecati na sluh i ravnotežu (vestibularni poremećaj)
- tegobe sa sinusima (začepljeni sinusi)
- mučnina
- kvržice u dojci (tvorba u dojci)

Manje česte (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba)
- upala dojke
- začepljeno uho (kongestija uha)
- povećanje grudi u muškaraca (ginekomastija)
- tegobe s bradavicom dojke
- bol u bradavici dojke

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Alyftrek

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Alyftrek sadrži
- Djelatne tvari su deutivakaftor, tezakaftor i vanzakaftor.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg deutivakaftora, 20 mg tezakaftora i vanzakaftorkalcij dihidrat u količini koja odgovara 4 mg vanzakaftora.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 125 mg deutivakaftora, 50 mg tezakaftora i vanzakaftorkalcij dihidrat u količini koja odgovara 10 mg vanzakaftora.

Drugi sastojci su:
- Jezgra tablete: umrežena karmelozanatrij (E468), hipromeloza (E464), hipromelozaacetatsukcinat, magnezijev stearat (E470b), mikrokristalična celuloza (E460(i)) i natrijev laurilsulfat (E487).
- Film-ovojnica tablete: bojila *Carmine* (E120) i *Brilliant Blue FCF aluminum lake* (E133), hidroksipropilceluloza (E463), hipromeloza (E464), crveni željezov oksid (E172), talk (E553b) i titanijev dioksid (E171).

Pogledajte kraj dijela 2 za važne informacije o tome što Alyftrek sadrži.

Kako Alyftrek izgleda i sadržaj pakiranja
Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmom obložene tablete ljubičaste su okrugle tablete s utisnutom oznakom „V4” na jednoj strani i bez oznake na drugoj.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmom obložene tablete ljubičaste su tablete u obliku kapsule s utisnutom oznakom „V10” na jednoj strani i bez oznake na drugoj.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent
Dublin 9, D09 T665
Irska
Tel: +353 (0)1 761 7299

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.