

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de deutivacaftor, 20 mg de tezacaftor y vanzacaftor de calcio dihidrato equivalente a 4 mg de vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 125 mg de deutivacaftor, 50 mg de tezacaftor y vanzacaftor de calcio dihidrato equivalente a 10 mg de vanzacaftor.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido redondo, de color morado con la impresión “V4” en una cara y liso en la otra (7,35 mm de diámetro).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido oblongo, de color morado con la impresión “V10” en una cara y liso en la otra (15 mm × 7 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alyftrek comprimidos está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en personas a partir de 6 años de edad con al menos una mutación que no sea de Clase I en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de la FQ deben prescribir Alyftrek. Si se desconoce el genotipo de la persona con FQ, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado para confirmar la presencia de al menos una mutación en el gen *CFTR* que sea sensible según los datos clínicos y/o *in vitro* (utilizando un análisis de genotipo) (ver sección 5.1). Alyftrek solo se debe utilizar en personas diagnosticadas de FQ. El diagnóstico de FQ se debe realizar de acuerdo con las guías diagnósticas y el criterio clínico.

Hay un número limitado de personas con FQ que presentan mutaciones no enumeradas en la Tabla 4 que pueden responder al tratamiento. En estos casos, se puede considerar el uso del tratamiento cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión médica. Esto excluye a las personas con FQ con dos mutaciones de Clase I (nulas) (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR), ya que no se espera que respondan al tratamiento modulador (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Posología

Se recomienda un control de las transaminasas (ALT y AST) y de la bilirrubina total en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o aumento de las transaminasas, se debe considerar un control más frecuente (ver sección 4.4).

Los pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad deben ser tratados según la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para pacientes con FQ a partir de 6 años de edad		
Edad	Peso	Dosis diaria (una vez al día)
≥6 años	<40 kg	Tres comprimidos de 50 mg de deutivacaftor/20 mg de tezacaftor/4 mg de vanzacaftor
	≥40 kg	Dos comprimidos de 125 mg de deutivacaftor/50 mg de tezacaftor/10 mg de vanzacaftor

Se debe tomar toda la dosis con alimentos que contengan grasas, una vez al día aproximadamente a la misma hora cada día (ver Forma de administración).

Dosis olvidadas

Si han transcurrido 6 horas o menos desde la dosis olvidada, se debe tomar la dosis olvidada lo antes posible y continuar con la pauta original al día siguiente.

Si han transcurrido más de 6 horas desde la dosis olvidada, se debe saltar la dosis olvidada y continuar con la pauta original al día siguiente.

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

En administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol, eritromicina, verapamilo) o con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina o claritromicina), la dosis se debe reducir conforme a las recomendaciones de la Tabla 2 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Tabla 2: Pauta posológica en el uso concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A			
Edad	Peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
≥6 años	<40 kg	Dos comprimidos de 50 mg de deutivacaftor/20 mg de tezacaftor/4 mg de vanzacaftor cada dos días	Dos comprimidos de 50 mg de deutivacaftor/20 mg de tezacaftor/4 mg de vanzacaftor una vez a la semana
	≥40 kg	Un comprimido de 125 mg de deutivacaftor/50 mg de tezacaftor/10 mg de vanzacaftor cada dos días	Un comprimido de 125 mg de deutivacaftor/50 mg de tezacaftor/10 mg de vanzacaftor una vez a la semana

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en esta población de pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A)

No se recomienda ajustar la dosis. Se debe realizar un control estrecho de las pruebas de función hepática (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B)

No se recomienda el uso. Únicamente se debe considerar el tratamiento con D-IVA/TEZ/VNZ cuando exista una clara necesidad médica y los beneficios superen los riesgos. Si se utiliza, no se recomienda ajustar la dosis. Se debe realizar un control estrecho de las pruebas de función hepática (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

No se debe utilizar (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en personas con FQ que presenten insuficiencia renal leve o moderada. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de D-IVA/TEZ/VNZ en niños menores de 6 años de edad. No se dispone de datos de ensayos clínicos. No se debe utilizar D-IVA/TEZ/VNZ en niños menores de 1 año de edad debido a los hallazgos relacionados con la seguridad observados en estudios realizados en ratas jóvenes con tezacaftor (ver sección 5.3).

Forma de administración

Vía oral. Se debe indicar a las personas con FQ que ingieran los comprimidos enteros. Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tomarlos, ya que actualmente no hay datos clínicos que respalden otras formas de administración.

Los comprimidos se deben tomar con alimentos que contengan grasas. Ejemplos de comidas o aperitivos que contienen grasas son los preparados con mantequilla o aceites, o los que contienen huevos, quesos, frutos secos, leche entera o carnes (ver sección 5.2).

Se deben evitar los alimentos o bebidas que contienen pomelo durante el tratamiento (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Transaminasas elevadas y daño hepático

Se han notificado casos de insuficiencia hepática que han llevado a un trasplante en los primeros 6 meses de tratamiento en pacientes con y sin enfermedad hepática avanzada preexistente que tomaban un medicamento que contiene elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, que contiene un principio activo igual (tezacaftor) y otro similar (ivacaftor) a Alyftrek. Es frecuente el aumento de las transaminasas en las personas con FQ y se ha observado en algunas personas con FQ tratadas con D-IVA/TEZ/VNZ (ver sección 4.8). En pacientes que toman IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, los aumentos de las transaminasas se han asociado a veces con aumentos concomitantes de la bilirrubina total. Se recomienda un control de las transaminasas (ALT y AST) y de la bilirrubina total en todas las personas con FQ antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En personas con FQ y con antecedentes de enfermedad hepática o aumento de las transaminasas, se debe considerar un control más frecuente.

Se debe interrumpir el tratamiento y determinar rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total si el paciente presenta signos o síntomas clínicos compatibles con daño hepático (p. ej., ictericia y/u orina de color oscuro, náuseas o vómitos sin causa aparente, dolor en el cuadrante superior derecho o anorexia). Se debe interrumpir la administración en caso de ALT o AST >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALT o AST >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN. Se debe hacer un seguimiento estrecho de los análisis de laboratorio hasta que remitan las anomalías. Tras la resolución, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2). Los pacientes que reanudan el tratamiento tras una interrupción deben ser supervisados estrechamente.

En personas con FQ y enfermedad hepática avanzada preexistente (p. ej., cirrosis, hipertensión portal), D-IVA/TEZ/VNZ se debe utilizar con precaución y solo si se espera que los beneficios superen los riesgos. Si se utiliza en estos pacientes, deben ser supervisados estrechamente tras el inicio del tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Pacientes que suspendieron o interrumpieron el tratamiento con un medicamento que contenía tezacaftor o ivacaftor debido a las reacciones adversas

No se dispone de datos de seguridad de D-IVA/TEZ/VNZ en pacientes que previamente suspendieron o interrumpieron el tratamiento con un medicamento que contenía tezacaftor o ivacaftor debido a las reacciones adversas. Se deben considerar los beneficios y los riesgos antes de utilizar D-IVA/TEZ/VNZ en estos pacientes. Si se utiliza D-IVA/TEZ/VNZ en estos pacientes, se les debe realizar un seguimiento estrecho, según sea clínicamente necesario.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Para los pacientes con FQ e insuficiencia hepática moderada, solo se debe considerar el uso de D-IVA/TEZ/VNZ cuando haya una necesidad médica clara y se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se utiliza, no se recomienda ajustar la dosis.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con D-IVA/TEZ/VNZ (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Depresión y otros trastornos psiquiátricos

Se han notificado depresión y ansiedad en pacientes tratados con D-IVA/TEZ/VNZ.

En algunos casos, se notificó una mejoría de los síntomas tras la interrupción del tratamiento. Se debe advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de estados de ánimo

depresivos, pensamientos suicidas, insomnio, ansiedad o cambios inusuales en el comportamiento, e indicarles que deben notificar a su médico si aparecen estos síntomas (ver sección 4.8).

Insuficiencia renal

No hay experiencia con D-IVA/TEZ/VNZ en pacientes con FQ e insuficiencia renal grave/enfermedad renal terminal; por lo tanto, se recomienda precaución en esta población (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Mutaciones que probablemente no respondan al tratamiento modulador

No se espera que los pacientes con un genotipo que presenta dos mutaciones en *CFTR* que se sabe que no producen la proteína CFTR (es decir, dos mutaciones de Clase I) respondan al tratamiento.

Estudios clínicos que comparan D-IVA/TEZ/VNZ con TEZ/IVA o IVA

No se ha realizado ningún estudio clínico para comparar directamente D-IVA/TEZ/VNZ con TEZ/IVA o IVA en pacientes no portadores de variantes *F508del*.

Pacientes después de un trasplante de órganos

D-IVA/TEZ/VNZ no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados. Si se utiliza, ver la sección 4.5 para consultar las interacciones con inmunosupresores de uso frecuente.

Acontecimientos de erupción

La incidencia de acontecimientos de erupción fue mayor en las mujeres que en los hombres, especialmente en las mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales. No se puede descartar un papel de los anticonceptivos hormonales en la aparición de la erupción. En las personas con FQ que tomen anticonceptivos hormonales y presenten erupción, se debe considerar la interrupción del tratamiento con D-IVA/TEZ/VNZ y los anticonceptivos hormonales. Tras remitir la erupción, se debe considerar si es adecuado reanudar D-IVA/TEZ/VNZ sin los anticonceptivos hormonales. Si la erupción no reaparece, se puede considerar la reanudación de los anticonceptivos hormonales (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Edad avanzada

Los estudios clínicos de D-IVA/TEZ/VNZ no incluyeron un número suficiente de personas con FQ a partir de 65 años de edad para determinar si la respuesta en estos pacientes es diferente a la obtenida en adultos más jóvenes. Las recomendaciones posológicas se basan en el perfil farmacocinético y los conocimientos obtenidos a partir de los estudios con tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) en combinación con ivacaftor (IVA) e ivacaftor (IVA) en monoterapia (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Interacciones con otros medicamentos

Inductores de CYP3A

Se espera que las exposiciones a vanzacaftor (VNZ), tezacaftor (TEZ) y deutivacaftor (D-IVA) disminuyan con el uso concomitante de inductores moderados o potentes de CYP3A, lo que podría dar lugar a una posible reducción de la eficacia de D-IVA/TEZ/VNZ; por lo tanto, no se recomienda la administración junto con inductores moderados o potentes de CYP3A (ver sección 4.5).

Inhibidores de CYP3A

Las exposiciones a VNZ, TEZ y D-IVA aumentan cuando se administran junto con inhibidores moderados o potentes de CYP3A. Por lo tanto, se debe reducir la dosis cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes con FQ menores de 18 años de edad tratados con esquemas que contienen ivacaftor (IVA). Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticoesteroides, la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado al tratamiento con IVA. Dado que D-IVA es un isotopólogo deuterado de IVA, se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes con FQ menores de 18 años de edad que inician el tratamiento con D-IVA/TEZ/VNZ (ver sección 5.3).

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la farmacocinética de D-IVA/TEZ/VNZ

Inductores de CYP3A

VNZ, TEZ y D-IVA son sustratos de CYP3A. VNZ y D-IVA son sustratos sensibles de CYP3A. El uso concomitante de inductores de CYP3A puede reducir las exposiciones y, por lo tanto, reducir la eficacia de D-IVA/TEZ/VNZ. No se recomienda la administración junto con inductores moderados o potentes de CYP3A (ver sección 4.4).

Ejemplos de inductores moderados o potentes de CYP3A:

- rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y efavirenz

Inhibidores de CYP3A

La administración junto con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó el AUC de VNZ en 10,5 veces, el AUC de TEZ entre 4,0 y 4,5 veces y el AUC de D-IVA en 11,1 veces. Se debe reducir la dosis de D-IVA/TEZ/VNZ cuando se administre junto con inhibidores potentes de CYP3A (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol
- telitromicina y claritromicina

Las simulaciones indicaron que la administración junto con inhibidores moderados de CYP3A puede aumentar el AUC de VNZ, TEZ y D-IVA aproximadamente entre 2,4 y 3,9 veces, en 2,1 veces y entre 2,9 y 4,8 veces, respectivamente. Se debe reducir la dosis de D-IVA/TEZ/VNZ cuando se administre junto con inhibidores moderados de CYP3A (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A:

- fluconazol
- eritromicina
- verapamilo

La administración de D-IVA/TEZ/VNZ junto con zumo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben de forma moderada CYP3A, puede aumentar la exposición de VNZ, TEZ y

D-IVA. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contienen pomelo durante el tratamiento (ver sección 4.2).

Ciprofloxacino

No se evaluó el uso concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ con ciprofloxacino. Sin embargo, ciprofloxacino no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición de TEZ o IVA y no se espera que tenga un efecto clínicamente relevante en la exposición de VNZ o D-IVA. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis durante la administración concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ con ciprofloxacino.

Medicamentos a los que afectan VNZ, TEZ y D-IVA

Sustratos de CYP2C9

D-IVA puede inhibir CYP2C9; por lo tanto, se recomienda controlar el índice internacional normalizado (INR) durante la administración de D-IVA/TEZ/VNZ junto con warfarina. Otros medicamentos cuya exposición puede aumentar debido a D-IVA/TEZ/VNZ son glimepirida y glipizida; estos medicamentos se deben utilizar con precaución.

Capacidad de interacción con los transportadores

No se evaluó el uso concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ con sustratos de la glicoproteína P (P-gp). Sin embargo, la administración de tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) junto con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, aumentó el AUC de digoxina en 1,3 veces. La administración de D-IVA/TEZ/VNZ puede aumentar la exposición sistémica de medicamentos que son sustratos sensibles de la P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Cuando se utilice concomitantemente con digoxina u otros sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho, como ciclosporina, everólimus, sirólimus y tacrólimus, se debe tener precaución y realizar un control adecuado.

Según los datos *in vitro*, VNZ, TEZ y D-IVA tienen un bajo potencial de inhibición de OATP1B1 en concentraciones clínicamente relevantes. D-IVA tiene un potencial de inhibición de OATP1B1 similar a IVA *in vitro*. La administración de TEZ/IVA junto con pitavastatina, un sustrato de OATP1B1, no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición de pitavastatina.

Sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

VNZ y D-IVA son inhibidores de la BCRP *in vitro*. El uso concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ con sustratos de la BCRP puede aumentar la exposición de estos sustratos; sin embargo, esto no se ha estudiado clínicamente. Cuando se administre concomitantemente con sustratos de la BCRP, se debe tener precaución y realizar un seguimiento adecuado.

Anticonceptivos hormonales

No se evaluó el uso concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ con anticonceptivos orales. Se ha estudiado TEZ en combinación con IVA e IVA en monoterapia con etinilestradiol/noretindrona, y se observó que no tenía un efecto clínico significativo en la exposición al anticonceptivo oral. *In vitro*, VNZ, TEZ y D-IVA tienen un bajo potencial para inducir o inhibir CYP3A. No se espera que D-IVA/TEZ/VNZ afecten a la eficacia de los anticonceptivos orales.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de D-IVA/TEZ/VNZ en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Alyftrek durante el embarazo.

Lactancia

Los datos limitados muestran que TEZ se excreta en la leche materna y se ha detectado en el plasma de los recién nacidos/niños lactantes de mujeres tratadas con este medicamento. VNZ se excreta en la leche de ratas hembras lactantes. No se ha evaluado el efecto de D-IVA; sin embargo, datos limitados muestran que IVA se excreta en la leche materna y se ha detectado en el plasma de los recién nacidos/niños lactantes de mujeres tratadas con este medicamento.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de VNZ, TEZ y D-IVA en la fertilidad en seres humanos. No se han evaluado los efectos de D-IVA en la fertilidad de las ratas; sin embargo, IVA afectó a la fertilidad de ratas hembra y macho. VNZ y TEZ no afectaron a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de D-IVA/TEZ/VNZ sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado mareos en personas con FQ que recibían TEZ/IVA en combinación con IVA, así como IVA en monoterapia (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que presenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en personas con FQ a partir de 12 años de edad tratadas con Alyftrek incluyen cefalea (15,8 %) y diarrea (12,1 %). La frecuencia de interrupción del tratamiento en los ensayos clínicos debido a las reacciones adversas es del 3,8 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron alanina aminotransferasa elevada (1,5 %) y aspartato aminotransferasa elevada (1,3 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes que se produjeron con Alyftrek son ALT elevada (0,4 %) y AST elevada (0,4 %).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas observadas con D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA en combinación con IVA, e IVA en monoterapia. Las reacciones adversas se enumeran conforme a la clasificación de frecuencia de MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas al medicamento por término preferente, incidencia y frecuencia		
Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Gripe*	Muy frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Depresión*	Frecuentes
	Ansiedad*	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Muy frecuentes
	Mareos	Muy frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oídos	Frecuentes
	Molestia en el oído	Frecuentes
	Acúfenos	Frecuentes
	Hiperemia de la membrana timpánica	Frecuentes
	Trastorno vestibular	Frecuentes
	Congestión del oído	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo	Muy frecuentes
	Congestión nasal	Muy frecuentes
	Congestión de seno nasal	Frecuentes
	Eritema faríngeo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Diarrea*	Muy frecuentes
	Náuseas	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Muy frecuentes
	Alanina aminotransferasa elevada*	Frecuentes
	Aspartato aminotransferasa elevada*	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Masa en mama	Frecuentes
	Inflamación mamaria	Poco frecuentes
	Ginecomastia	Poco frecuentes
	Trastorno del pezón	Poco frecuentes
	Dolor de pezón	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Bacterias en el esputo	Muy frecuentes
	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada*	Frecuentes

* Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aumento de las transaminasas

En los estudios 121-102 y 121-103, la incidencia de transaminasas máximas (ALT o AST) >8 veces, >5 veces o >3 veces el LSN fue del 1,3 %, 2,5 % y 6,0 % con D-IVA/TEZ/VNZ. La incidencia de reacciones adversas de aumento de las transaminasas fue del 9,0 % con D-IVA/TEZ/VNZ. De los

participantes tratados con D-IVA/TEZ/VNZ, el 1,5 % interrumpió de forma definitiva el tratamiento debido a las transaminasas elevadas.

En el estudio 121-105, cohorte B1, en personas con FQ de 6 a menos de 12 años de edad, la incidencia de transaminasas máximas (ALT o AST) >8 veces, >5 veces o >3 veces el LSN fue del 0 %, 1,3 % y 3,8 %, respectivamente.

Acontecimientos de erupción

En los estudios 121-102 y 121-103, la incidencia de acontecimientos de erupción (p. ej., erupción, erupción prurítica) fue del 11,0 % con D-IVA/TEZ/VNZ. Los acontecimientos de erupción fueron, por lo general, de intensidad leve a moderada. La incidencia de acontecimientos de erupción fue del 9,4 % en hombres y del 13,0 % en mujeres (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Creatinfosfoquinasa elevada

En los estudios 121-102 y 121-103, la incidencia de creatinfosfoquinasa máxima >5 veces el LSN fue del 7,9 % con D-IVA/TEZ/VNZ. De los participantes tratados con D-IVA/TEZ/VNZ, el 0,2 % interrumpió de forma definitiva el tratamiento debido a la creatinfosfoquinasa elevada.

Población pediátrica

Se evaluaron los datos de seguridad de D-IVA/TEZ/VNZ en el estudio 121-105, cohorte B1 en 78 personas con FQ de entre 6 y menos de 12 años de edad. Se evaluaron los datos de seguridad de D-IVA/TEZ/VNZ en los estudios 121-102 y 121-103 en 67 personas con FQ de entre 12 y menos de 18 años de edad. El perfil de seguridad es, por lo general, coherente entre los pacientes pediátricos y los pacientes adultos.

Aumento de las transaminasas

En el estudio 121-105, cohorte B1, en personas con FQ de 6 a menos de 12 años de edad, la incidencia de transaminasas máximas (ALT o AST) >8 veces, >5 veces o >3 veces el LSN fue del 0,0 %, 1,3 % y 3,8 %, respectivamente. Ningún paciente tratado con Alyftrek presentó un aumento de las transaminasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >2 veces el LSN ni interrumpió de forma definitiva el tratamiento debido al aumento de las transaminasas (ver sección 4.4).

Erupción

En el estudio 121-105, en pacientes de entre 6 y menos de 12 años de edad, 4 (5,1 %) sujetos presentaron al menos un acontecimiento de erupción. Los acontecimientos de erupción fueron de intensidad leve. Estas erupciones no dieron lugar a la interrupción definitiva o temporal del tratamiento.

Opacidad lenticular

En el estudio 121-105, en pacientes de entre 6 y menos de 12 años de edad, 1 (1,3 %) sujeto con FQ presentó un acontecimiento de opacidad lenticular.

Otras poblaciones especiales

El perfil de seguridad de D-IVA/TEZ/VNZ fue, por lo general, similar entre todos los subgrupos de pacientes, incluido el análisis por edad, el sexo, el porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo (ppVEF₁) basal y las regiones geográficas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay un antídoto específico disponible para la sobredosis de Alyftrek. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del sistema respiratorio, código ATC: R07AX33

Mecanismo de acción

VNZ y TEZ son correctores de la proteína CFTR que se unen a sitios diferentes en la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo para facilitar el procesamiento celular y el transporte de formas mutantes específicas de la proteína CFTR (incluida *F508del*-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas por separado. D-IVA potencia la probabilidad de apertura (activación) del canal de la proteína CFTR en la superficie celular.

El efecto combinado de VNZ, TEZ y D-IVA es un aumento de la cantidad y la función de CFTR en la superficie celular, lo que produce un aumento de la actividad de CFTR medida tanto por el transporte de cloruro mediado por CFTR *in vitro* como por el cloruro del sudor en personas con FQ.

Ensayo de transporte de cloruro a través de la proteína CFTR en células tiroideas de rata Fisher (FRT) que expresan CFTR mutante

La respuesta de transporte de cloruro de la proteína CFTR mutante a D-IVA/TEZ/VNZ se determinó en estudios electrofisiológicos de cámara de Ussing utilizando un panel de líneas celulares FRT transfectadas con mutaciones en *CFTR* individuales. D-IVA/TEZ/VNZ aumentó el transporte de cloruro en células FRT que expresan mutaciones específicas en *CFTR*.

El umbral de respuesta de transporte de cloruro a través de la proteína CFTR *in vitro* se determinó como un aumento neto de al menos el 10 % de lo normal con respecto al valor basal porque predice o se espera razonablemente que prediga la respuesta clínica. Para mutaciones individuales, la magnitud del cambio neto con respecto al valor basal en el transporte de cloruro mediado por CFTR *in vitro* no se correlaciona con la magnitud de la respuesta clínica.

En la FQ, la presencia de una mutación en *CFTR* que responde a D-IVA/TEZ/VNZ en función de los datos *in vitro* en células FRT probablemente dará lugar a una respuesta clínica.

En la Tabla 4 se enumeran las mutaciones en *CFTR* incluidas en la indicación de tratamiento con Alyftrek. Las mutaciones en *CFTR* enumeradas en esta tabla no se deben utilizar en lugar de un diagnóstico de fibrosis quística, ni como único determinante a efectos de prescripción.

Tabla 4: Mutaciones en CFTR identificadas que responden a D-IVA/TEZ/VNZ en función de datos clínicos y/o datos *in vitro*

1140-1151dup	E116K [#]	H939R;H949L [‡]	N396Y	S1159F [*]
1461insGAT	E116Q	H949L	N418S	S1159P [#]
1507_1515del9	E1221V	H954P	N847S	S1188L
1650C/G	E1228K	I1023R	N900K	S1188P
2055del9	E1401G	I105N	P1013H	S1251N [*]
2183A→G	E1409K	I1051V	P1013L	S1255P
2789+5G→A [†]	E1433K	I1139V [#]	P1021L	S13F
2851A/G	E193K [#]	I119M	P1021T	S13P
293A→G	E217G	I119V	P1050A	S1362N
3007del6	E257G	I1203V	P111A	S158G
3131del15	E264V	I1230T	P111L	S158N
3132T→G	E279D	I1234L	P1372T	S158R
3141del9	E282D	I1234Vdel6aa	P140S	S158T
3143del9	E292K	I125T	P205S [#]	S182R
314del9	E384K	I1269N [#]	P355L	S18I
3195del6	E403D [#]	I1366N [#]	P41R	S18N
3199del6	E474K	I1366T	P439S	S308P
3272-26A→G [†]	E479D	I1398S	P477S	S341P
3331del6	E527G	I148L	P499A	S364P
3410T→C	E528A	I148N	P499S	S42F
3523A→G	E56K [#]	I148T;H609R [‡]	P574H	S434P
3601A→C	E588K	I175V [#]	P5L [#]	S485C
3761T→G	E588V [#]	I203M	P67L [#]	S492F
3791C/T	E60K [#]	I331N	P731L	S50P
3849+10kbC→T [†]	E725K	I336K [*]	P750L	S519G
3850G→A	E822K [#]	I336L	P798S	S531P
3978G→C	E826K	I444S	P988R	S549I
4193T→G	E831X [†]	I444T	P99L	S549N [*]
546insCTA [#]	E92K [#]	I497S	P99R	S549R [*]
548insTAC	F1016S [#]	I502N	Q1012P	S557F
711+3A→G [†]	F1052V [#]	I502T [*]	Q1100P	S589I
A1006E [#]	F1074L [#]	I506L	Q1209P	S589N [#]
A1018E	F1078S	I506T	Q1238R	S624R
A1025D	F1099L [#]	I506V	Q1291H	S686Y
A1067P	F1107L	I506V;D1168G [‡]	Q1291R [#]	S737F [#]
A1067T [#]	F1286S	I521S	Q1309H	S821G
A1067V	F191V [#]	I530N	Q1313K	S898R
A107G	F200I	I539T	Q1352H	S912L [#]
A1081V	F311del [#]	I556V	Q151K	S912L;G124
A1087P	F311L [#]	I586V	Q179K	4V [‡]
A1136T	F312del	I601F [#]	Q2X	S912T
A120T [#]	F433L	I601T	Q237E [#]	S912W
A1285G	F508C;S1251N ^{‡#}	I616T	Q237H [#]	S945L [*]
A1285V	F508del [*]	I618N	Q237P	S955P
A1319E	F508del;R1438W [‡]	I618T [#]	Q30P	S977F [#]
A1364V	F575Y [#]	I86M	Q359K/T360K [‡]	S977F;R1438
A1374D	F587I	I980K [#]	Q359R [#]	W [‡]
A141D	F587L	I982M	Q372H	T1036I
A1466S	F693L(TTG)	I991M	Q452P	T1036N [#]
A155P	F834L	K1060T [#]	Q493L	T1057R
A209S	F87L	K1080Q	Q493R	T1086A
A234D [#]	F932S	K162E	Q552P	T1086I
A234V	F994C	K464E	Q715H	T1246I
A238V	G1047D	K464N	Q799K	T1299I
A300D	G1047R	K481E	Q890R	T1299K

Tabla 4: Mutaciones en CFTR identificadas que responden a D-IVA/TEZ/VNZ en función de datos clínicos y/o datos *in vitro*

A309D	G1061R	K522E	Q98P	T1396P
A349V [#]	G1069R [#]	K522Q	Q98R [#]	T164P
A357T	G1123R	K536E	R1048G	T338I [#]
A455E*	G1127E	K564E	R1066C	T351I
A455V	G1173S	K598E	R1066G	T351S
A457P	G1237V	K68E	R1066H*	T351S;R851
A457T	G1244E*	K951E	R1066L	L [‡]
A462P	G1244R	L100V	R1066M	T388M
A46D	G1247R	L1011S	R1066P	T465I
A46V	G1249E	L102R	R1070P	T465N
A534E	G1249R [#]	L102R;F1016S [‡]	R1070Q [#]	T501A
A554E [#]	G1265V	L1040F	R1070W [#]	T582I
A559T	G126D [#]	L1065P	R1097H	T582S
A559V	G1298V	L1065R	R1128G	T604I
A561E	G1349D [#]	L1077P*	R1162Q	T896I
A566D	G149R	L1227S	R117C	T908N
A613T	G149R;G576A;R668	L1260P	R117C;G576A;R66	T990I
A62P	C [‡]	L1324P [#]	8C [‡]	V1008D
A72D	G178E [#]	L1335F	R117G [#]	V1010D
A872E	G178R [#]	L1335P [#]	R117H	V1108L
A959V	G194R [#]	L1339F	R117L [#]	V1114L
A9V	G194V [#]	L137P	R117L;L997F [‡]	V1153E [#]
C128R	G213E	L137R	R117P [#]	V11I
C1355F	G213E;R668C [‡]	L1388P	R1239S	V1240G [#]
c.1367_1369dupTT	G213V	L145H	R1283G	V1293G [#]
G	G226R	L145V	R1283M [#]	V1293I
C225R	G239R	L1480P [#]	R1283S [#]	V1318A
C225Y	G241W	L159S	R1422W	V1415F
C491R	G253R	L15P [#]	R1438W	V201M [#]
C590Y	G27E	L15P;L1253F [‡]	R1453W	V232A
C76W	G27R	L165S	R170C	V232D [#]
C866W	G314A	L167R	R248K	V317A
C866Y	G314E [#]	L183I	R248T	V322M
CFTRdup22,23	G314R	L206W*	R258G [#]	V392G
CFTRdup1-3	G424S	L210P	R297Q	V393L
D110E [#]	G437D	L227P	R31L [#]	V456A
D110H [#]	G451V	L293P	R334L [#]	V456F
D110N	G461R	L327P	R334Q [#]	V520F
D112N	G461V	L32P	R334W [§]	V520I
D1152A	G463D	L333F	R347H [#]	V562I;A1006
D1152H*	G463V	L333H	R347L [#]	E [‡]
D1154G	G480C	L346P [#]	R347P*	V562L
D1154N	G480D	L365P	R352G	V591A
D1168G	G480S	L441P	R352Q*	V603F
D1270N [#]	G500D	L453S	R352W [#]	V855I
D1270Y	G544S	L467F	R3M	V915L
D1305E	G545R	L558F	R516G	V920L
D1312G	G551A	L568F	R516S	V920M
D1377H	G551D*	L594P	R553Q [#]	V93D
D1445N	G551R	L610S	R555G	V938G
D192G [#]	G551S [#]	L619S	R55K	V93G
D192N	G576A;R668C [‡] #	L633P	R560S	W1098C*
D249Y	G576A;S1359Y [‡]	L636P	R560T	W1282G
D373N	G622D [#]	L88S	R600S	W1282R*
D426N	G622V	L927P	R709Q	W202C

Tabla 4: Mutaciones en *CFTR* identificadas que responden a D-IVA/TEZ/VNZ en función de datos clínicos y/o datos *in vitro*

D44G	G628A	L967F;L1096R [‡]	R74Q [#]	W361R
D443Y [#]	G628R	L973F	R74Q;R297Q [‡]	W496R
D443Y;G576A;R6	G723V	L986P	R74Q;V201M;D12	W79R
68C [‡] #	G85E*	M1028R	70N [‡]	Y1014C [#]
D513G	G85V	M1101K*	R74W [#]	Y1014DEL
D529G	G91R	M1101R	R74W;D1270N [‡] #	Y1032C [#]
D537N	G930E	M1137R	R74W;R1070W;D1	Y1032N
D565G	G970D [#]	M1137V	270N [‡]	Y1073C
D567N	G970S	M1157I	R74W;S945L [‡]	Y1092H
D572N	G970V	M1210K	R74W;V201M [‡] #	Y109C
D579G [#]	H1054D*	M1354T	R74W;V201M;D12	Y109H
D58H	H1054Y	M150K	70N [‡] #	Y109N [#]
D58V	H1079P	M150R	R74W;V201M;L99	Y122C
D614G [#]	H1085P	M152L	7F [‡]	Y1381H
D651H	H1085R	M152V [#]	R74W;V201M;Q12	Y161C
D651N	H1197L	M265R [#]	68R [‡]	Y161D
D806G	H1375N	M348K	R751L [#]	Y161S [#]
D828G	H1375P [#]	M394L	R75L	Y301C
D891G	H1375R	M469V	R75Q;L1065P [‡]	Y517C
D924N [#]	H139L	M498I	R75Q;N1088D [‡]	Y563N*
D979A	H139R	M595V	R75Q;S549N [‡]	Y569C
D979V [#]	H139Y	M952I [#]	R765S	Y569H
D985H	H146R	M952T [#]	R766K	Y577F
D985Y	H147del	M961L	R792G [#]	Y84H
D993A	H147P	N1088D	R792Q	Y89C
D993G	H199Q	N1195T	R810G	Y913C
D993Y	H199R	N1303I	R851L	Y913S
deltaM1140	H199Y	N1303K [¶]	R933G [#]	Y919C
E1104K	H609L	N186K	S1045Y	
E1104V	H609R	N187K	S108F	
E1123del	H620P	N287K	S1118F	
E1126K	H620Q	N287Y	S1141N	
	H939R [#]			

Hay personas con FQ que presentan dos mutaciones raras en el gen *CFTR* que no son *F508del* no enumeradas en la Tabla 4. Siempre que no presenten dos mutaciones de Clase I (nulas) (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR) (ver sección 4.1), pueden responder al tratamiento. En estos casos, se puede considerar el uso de Alyftrek cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión médica.

El diagnóstico individual de la FQ se debe basar en las guías diagnósticas y en el criterio clínico, ya que existe una variabilidad considerable en el fenotipo de los pacientes que presentan el mismo genotipo.

* Mutaciones respaldadas por datos clínicos.

[†] Mutaciones de empalme no canónico cuya eficacia se extrapola de los datos clínicos de otros moduladores de CFTR, porque estas mutaciones no son susceptibles del ensayo FRT.

[‡] Mutaciones complejas/compuestas en las que un único alelo del gen *CFTR* tiene múltiples mutaciones; estas existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo.

[¶] N1303K se extrapola de los datos clínicos de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA y se respalda con datos de ensayos en epitelio bronquial humano (HBE).

[#] Las mutaciones se extrapolan de los datos de FRT con TEZ/IVA o con IVA en monoterapia, en el que una respuesta positiva es indicativa de una respuesta clínica.

[§] Se prevé que R334W responda al tratamiento, según la extrapolación de los datos clínicos procedentes de las publicaciones sobre IVA/TEZ/ELX.

Tabla 4: Mutaciones en *CFTR* identificadas que responden a D-IVA/TEZ/VNZ en función de datos clínicos y/o datos *in vitro*

Las mutaciones no citadas se incluyen en función del ensayo FRT con D-IVA/TEZ/VNZ, en el que una respuesta positiva es indicativa de una respuesta clínica.

Efectos farmacodinámicos

Efectos en el cloruro del sudor

En el estudio 121-102 (personas con FQ heterocigóticas para una mutación *F508del* y una mutación en *CFTR* que predice la ausencia de producción de una proteína CFTR o una proteína CFTR que no transporta cloruro y no responde a otros moduladores de CFTR (IVA y TEZ/IVA) *in vitro*), la diferencia entre los tratamientos con D-IVA/TEZ/VNZ e IVA/TEZ/ELX en cuanto al cambio absoluto medio en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de $-8,4$ mmol/l (IC del 95 %: $-10,5$ a $-6,3$; $p < 0,0001$).

En el estudio 121-103 (personas con FQ homocigóticas para la mutación *F508del*, heterocigóticas para la mutación *F508del* y bien una mutación de apertura del canal o de función residual, o al menos una mutación que responde a IVA/TEZ/ELX sin mutación *F508del*), la diferencia entre los tratamientos con D-IVA/TEZ/VNZ e IVA/TEZ/ELX en cuanto al cambio absoluto medio en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de $-2,8$ mmol/l (IC del 95 %: $-4,7$ a $-0,9$; $p = 0,0034$).

En el estudio 121-105, cohorte B1 (personas con FQ de 6 a menos de 12 años de edad con al menos una mutación que responde a IVA/TEZ/ELX), el cambio absoluto medio en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de $-8,6$ mmol/l (IC del 95 %: $-11,0$ a $-6,3$).

Efectos cardiovasculares

Efecto en el intervalo QT

En exposiciones correspondientes hasta 6 veces superiores a las observadas con la dosis máxima recomendada de VNZ, y dosis hasta 3 veces superiores a las dosis máximas recomendadas de TEZ y D-IVA, no se prolongó el intervalo QT/QTc en sujetos sanos en ningún grado clínicamente relevante.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia de D-IVA/TEZ/VNZ en pacientes con FQ a partir de 12 años de edad en dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con IVA/TEZ/ELX (estudios 121-102 y 121-103). El perfil farmacocinético, la seguridad y la eficacia de D-IVA/TEZ/VNZ en pacientes con FQ de 6 a menos de 12 años de edad están respaldados por las pruebas procedentes de los estudios realizados con D-IVA/TEZ/VNZ en pacientes con FQ a partir de 12 años de edad (estudios 121-102 y 121-103) y por los datos adicionales de un estudio abierto de fase 3 (estudio 121-105, cohorte B1).

Estudios 121-102 y 121-103

El estudio 121-102 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con IVA/TEZ/ELX y de 52 semanas de duración realizado en personas con FQ heterocigóticas para la mutación *F508del* y una mutación en *CFTR* que predice la ausencia de producción de una proteína CFTR o una proteína CFTR que no transporta cloruro y no responde a otros moduladores de CFTR (IVA y TEZ/IVA) *in vitro*. Un total de 398 personas con FQ a partir de 12 años de edad recibieron IVA/TEZ/ELX durante un periodo de introducción de 4 semanas y, a continuación, fueron aleatorizadas para recibir D-IVA/TEZ/VNZ o IVA/TEZ/ELX durante el periodo de tratamiento de 52 semanas. La media de edad era de 30,8 años (intervalo: 12,2 años a 71,6 años; el 14,3 % menores de 18 años), el 41 % eran mujeres y el 59 % hombres. Tras el periodo de introducción de 4 semanas, el ppFEV₁ medio basal era de 67,1 puntos porcentuales (intervalo: 28,0 a 108,6), la puntuación media basal en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R era de 84,4 (intervalo: 22,2 a 100) y el cloruro en el sudor medio basal era de 53,9 mmol/l (intervalo: 10,0 mmol/l a 113,5 mmol/l).

El estudio 121-103 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con IVA/TEZ/ELX y de 52 semanas de duración realizado en personas con FQ que presentaban uno de los siguientes genotipos: homocigóticos para la mutación *F508del*, heterocigóticos para la mutación *F508del* y una mutación de apertura del canal o de función residual, o al menos una mutación que responde a IVA/TEZ/ELX sin mutación *F508del*. Un total de 573 personas con FQ a partir de 12 años de edad recibieron IVA/TEZ/ELX durante un periodo de introducción de 4 semanas y, a continuación, fueron aleatorizadas para recibir D-IVA/TEZ/VNZ o IVA/TEZ/ELX durante el periodo de tratamiento de 52 semanas. La media de edad era de 33,7 años (intervalo: 12,2 años a 71,2 años; el 13,8 % menores de 18 años), el 48,9 % eran mujeres y el 51,1 % hombres. Tras el periodo de introducción de 4 semanas, el ppFEV₁ medio basal era de 66,8 puntos porcentuales (intervalo: 36,4 a 112,5), la puntuación media basal en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R era de 85,7 (intervalo: 27,8 a 100) y el cloruro en el sudor medio basal era de 42,8 mmol/l (intervalo: 10,0 mmol/l a 113,3 mmol/l).

En ambos estudios, la variable primaria evaluó la no inferioridad en el cambio absoluto medio en el ppFEV₁ desde el valor basal hasta la semana 24. La variable secundaria clave evaluó la superioridad en el cambio absoluto medio en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24.

Ver la Tabla 5 para un resumen de las variables clave de eficacia de los estudios 121-102 y 121-103.

Tabla 5: Análisis de eficacia de los estudios 121-102 y 121-103					
Análisis*	Estadística	Estudio 121-102		Estudio 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Variables primarias					
ppVEF ₁ basal (puntos porcentuales)	Media (DE)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos porcentuales)	n	187	193	268	276
	Media (EE) de mínimos cuadrados	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Media de mínimos cuadrados de la diferencia, IC del 95 %	0,2 (−0,7; 1,1)		0,2 (−0,5; 0,9)	
	Valor p (unilateral) para no inferioridad [†]	<0,0001		<0,0001	
Variables secundarias clave					
Cloruro en el sudor basal (mmol/l)	Media (DE)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Cambio absoluto en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Media (EE) de mínimos cuadrados	−7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	−5,1 (0,7)	−2,3 (0,7)
	Media de mínimos cuadrados de la diferencia, IC del 95 %	−8,4 (−10,5; −6,3)		−2,8 (−4,7; −0,9)	
	Valor p (bilateral)	<0,0001		0,0034	

Tabla 5: Análisis de eficacia de los estudios 121-102 y 121-103					
Análisis*	Estadística	Estudio 121-102		Estudio 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Otras variables secundarias [§]					
Número de exacerbaciones pulmonares hasta la semana 52	Número de acontecimientos	67	90	86	79
	Tasa de acontecimientos al año	0,32	0,42	0,29	0,26
	Diferencia de tasas (IC del 95 %)	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Cambio absoluto en la puntuación en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos)	n	186	192	268	270
	Media (EE) de mínimos cuadrados	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Media de mínimos cuadrados de la diferencia, IC del 95 %	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppVEF ₁ : porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; EE: error estándar; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado; Cls: cloruro en el sudor. Nota: Los análisis se basaron en el conjunto de análisis completo (CAC). El CAC se definió como todos los sujetos aleatorizados portadores de la mutación alélica en CFTR indicada y que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio. * Se realizó un periodo de introducción con IVA/TEZ/ELX de 4 semanas para establecer un valor basal durante el tratamiento. † El margen de no inferioridad preespecificado fue de -3,0 puntos porcentuales. § No se controló la multiplicidad.					

En los estudios 121-102 y 121-103, el cambio absoluto medio en el ppFEV₁ desde el valor basal y el cambio absoluto en el cloruro del sudor desde el valor basal hasta la semana 24 se mantuvieron hasta la semana 52.

Estudio 121-105

El estudio 121-105 fue un estudio abierto realizado en personas con FQ con al menos una mutación que responde a IVA/TEZ/ELX. La cohorte B1 evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de D-IVA/TEZ/VNZ en un total de 78 personas con FQ de entre 6 y menos de 12 años de edad (media de edad de 9,1 años [intervalo de 6,2 años a 12,0 años], el 43,6 % eran mujeres y el 56,4 % hombres) durante un periodo de tratamiento de 24 semanas. En la cohorte B1, todos los participantes tomaban IVA/TEZ/ELX al inicio del estudio. El ppFEV₁ medio basal con IVA/TEZ/ELX fue de 99,7 puntos porcentuales (intervalo: 29,3 a 146,0), la puntuación media basal en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R con IVA/TEZ/ELX fue de 84,8 (intervalo: 16,7 a 100) y el cloruro en el sudor medio basal con IVA/TEZ/ELX fue de 40,4 mmol/l (intervalo: 11,5 mmol/l a 109,5 mmol/l).

En el estudio 121-105, cohorte B1, la seguridad y la tolerabilidad fueron las variables primarias. Las variables de eficacia incluyeron el cambio absoluto en el ppFEV₁, el cambio absoluto en el cloruro en el sudor, el cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R y el número de exacerbaciones pulmonares hasta la semana 24.

Ver la Tabla 6 para un resumen de las variables de eficacia.

Tabla 6: Análisis de eficacia, estudio 121-105 (cohorte B1)		
Análisis	Estadística	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Eficacia secundaria		
ppVEF ₁ basal	Media (DE)	99,7 (15,1)
Cloruro en el sudor basal	Media (DE)	40,4 (20,9)
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos porcentuales)	Media de mínimos cuadrados (IC del 95 %)	0,0 (-2,0; 1,9)
Cambio absoluto en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 (mmol/l)	Media de mínimos cuadrados (IC del 95 %)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos)	Media de mínimos cuadrados (IC del 95 %)	3,9 (1,5; 6,3)
Número de exacerbaciones pulmonares hasta la semana 24	Tasa de acontecimientos al año	0,15
IC: intervalo de confianza; ppVEF ₁ : porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; DE: desviación estándar; CFQ-R: cuestionario revisado de fibrosis quística.		

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con D-IVA/TEZ/VNZ en uno o más grupos de la población pediátrica en fibrosis quística (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de VNZ, TEZ y D-IVA es similar entre los sujetos adultos sanos y las personas con FQ. Tras iniciar la administración una vez al día de D-IVA/TEZ/VNZ, las concentraciones plasmáticas alcanzan el estado estacionario en un plazo de 20 días en el caso de VNZ, 8 días en el caso de TEZ y 8 días en el caso de D-IVA.

Tras la administración de D-IVA/TEZ/VNZ hasta alcanzar el estado estacionario, el cociente de acumulación basado en el AUC es de aproximadamente 6,09 para VNZ, 1,92 para TEZ y 1,74 para D-IVA. En la Tabla 7 se muestran los parámetros farmacocinéticos clave de D-IVA/TEZ/VNZ en estado estacionario en personas con FQ a partir de 12 años de edad.

Tabla 7: Media (DE) de los parámetros farmacocinéticos de VNZ, TEZ y D-IVA en estado estacionario en personas con FQ a partir de 12 años de edad			
Dosis	Principio activo	C_{máx} (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)
DE: desviación estándar; C _{máx} : concentración máxima observada; AUC _{0-24h} : área bajo la curva de concentración y tiempo en estado estacionario.			

Absorción

VNZ, TEZ y D-IVA se absorben con una mediana (intervalo) de tiempo hasta la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 7,80 horas (3,70 a 11,9 horas), 1,60 horas (1,40 a 1,70 horas) y 3,7 horas (2,7 a 11,4 horas), respectivamente.

La exposición a VNZ (AUC) aumenta aproximadamente entre 4 y 6 veces cuando se administra con comidas que contienen grasas en comparación con condiciones de ayuno. La exposición a D-IVA aumenta aproximadamente de 3 a 4 veces cuando se administra con comidas que contienen grasas en comparación con condiciones de ayuno, mientras que los alimentos no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la exposición a TEZ (ver sección 4.2).

Distribución

VNZ y D-IVA se unen en >99 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida alfa 1. TEZ se une en aproximadamente un 99 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Tras la administración oral de D-IVA/TEZ/VNZ, el volumen de distribución aparente medio (DE) de VNZ, TEZ y D-IVA fue de 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) y 157 l (47,3), respectivamente. VNZ, TEZ y D-IVA no se distribuyen de forma preferente en los glóbulos rojos humanos.

Biotransformación

VNZ se metaboliza de manera extensa en los seres humanos, principalmente por CYP3A4/5. VNZ no tiene metabolitos circulantes importantes.

TEZ se metaboliza de manera extensa en humanos, principalmente por CYP3A4/5. Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg de ^{14}C -TEZ a hombres sanos, M1-TEZ, M2-TEZ y M5-TEZ fueron los tres metabolitos circulantes principales de TEZ en humanos. M1-TEZ tiene una potencia similar a la de TEZ y se considera farmacológicamente activo. M2-TEZ es mucho menos activo farmacológicamente que TEZ o M1-TEZ y M5-TEZ no se considera farmacológicamente activo. Otro metabolito circulante menor, M3-TEZ, se forma por glucuronidación directa de TEZ.

D-IVA se metaboliza principalmente por CYP3A4/5 para formar los dos metabolitos circulantes principales, M1-D-IVA y M6-D-IVA. M1-D-IVA tiene aproximadamente una quinta parte de la potencia de D-IVA y se considera farmacológicamente activo. M6-D-IVA no se considera farmacológicamente activo.

Eliminación

Tras la administración oral de D-IVA/TEZ/VNZ, los valores medios (DE) del aclaramiento aparente de VNZ, TEZ y D-IVA fueron de 1,18 (0,455) l/h, 0,937 (0,338) l/h y 6,52 (2,77) l/h, respectivamente. Las semividas terminales medias (DE) de VNZ, TEZ y D-IVA tras la administración de los comprimidos combinados en dosis fijas de D-IVA/TEZ/VNZ son de aproximadamente 54,0 (10,1) horas, 92,4 (23,1) horas y 17,3 (2,67) horas, respectivamente. Según el análisis de farmacocinética poblacional, las semividas efectivas medias (DE) de VNZ, TEZ y D-IVA tras la administración de los comprimidos combinados en dosis fijas de D-IVA/TEZ/VNZ en personas con FQ son de aproximadamente 92,8 (30,2) horas, 22,5 (5,85) horas y 19,2 (8,71) horas, respectivamente.

Excreción

Tras la administración oral de ^{14}C -VNZ en monoterapia, la mayor parte de la radiactividad (91,6 %) se eliminó en las heces, principalmente como metabolitos.

Tras la administración oral de ^{14}C -TEZ en monoterapia, la mayor parte de la dosis (72 %) se excretó en las heces (sin cambios o como M2-TEZ) y alrededor del 14 % se recuperó en la orina

(principalmente como M2-TEZ), lo que dio lugar a una recuperación media global del 86 % hasta 26 días después de la dosis.

Los datos preclínicos indican que la mayor parte de ^{14}C -D-IVA se excreta en las heces. Los metabolitos principales de D-IVA excretados fueron M1-D-IVA y M6-D-IVA. Se espera que la excreción de D-IVA en humanos sea similar a la de IVA, basándose en su estructura similar (isotópologo deuterado) y en los datos preclínicos.

Tras la administración oral de ^{14}C -IVA en monoterapia, la mayor parte de IVA (87,8 %) se eliminó en las heces tras la conversión metabólica. La eliminación de IVA y sus metabolitos en la orina fue mínima (solo se recuperó un 6,6 % de IVA en la orina).

Insuficiencia hepática

D-IVA/TEZ/VNZ no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). Tras una dosis única de D-IVA/TEZ/VNZ, los sujetos con insuficiencia hepática moderada presentaron una exposición total a VNZ aproximadamente un 30 % inferior, una exposición total a TEZ comparable y una exposición total a D-IVA un 20 % inferior, en comparación con los sujetos sanos con características demográficas similares.

Insuficiencia renal

La excreción urinaria de VNZ, TEZ y D-IVA es insignificante (ver Eliminación).

NZ en monoterapia o en combinación con TEZ y D-IVA no se ha estudiado en personas con FQ e insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min) ni en personas con FQ y enfermedad renal terminal. Según el análisis de farmacocinética (FC) poblacional, la exposición a VNZ parece similar en pacientes con insuficiencia renal leve ($N = 126$; TFGe de 60 a menos de 90 ml/min/1,73 m²) y moderada ($N = 2$; TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²) en relación con aquellos con función renal normal ($N = 580$; TFGe de 90 ml/min/1,73 m² o superior).

Según el análisis de FC poblacional, la exposición a TEZ fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve ($N = 172$; TFGe de 60 a menos de 90 ml/min/1,73 m²) y moderada ($N = 8$; TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²) en relación con aquellos con función renal normal ($N = 637$; TFGe de 90 ml/min/1,73 m² o superior).

Según el análisis de FC poblacional, la exposición a D-IVA fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve ($N = 132$; TFGe de 60 a menos de 90 ml/min/1,73 m²) y moderada ($N = 2$; TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²) en relación con aquellos con función renal normal ($N = 577$; TFGe de 90 ml/min/1,73 m² o superior) (ver sección 4.2).

Raza

La raza no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la exposición de VNZ en función del análisis de FC poblacional en pacientes de raza blanca ($N = 664$) y no blanca ($N = 44$). Entre los pacientes de raza no blanca había 9 de raza negra o afroamericana, 7 asiáticos, 7 con múltiples antecedentes raciales, 2 indios americanos o nativos de Alaska, 2 de otro origen étnico y 17 sin datos.

Los datos muy limitados de farmacocinética poblacional indican una exposición comparable de TEZ en pacientes de raza blanca ($N = 652$) y no blanca ($N = 8$). Entre los pacientes de raza no blanca había 5 de raza negra o afroamericana y 3 nativos de Hawái o de otra isla del Pacífico.

La raza no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de D-IVA en pacientes de raza blanca ($N = 670$) y no blanca ($N = 41$) en función del análisis de FC poblacional. Entre los pacientes de raza no blanca había 18 de raza negra o afroamericana, 2 asiáticos, 3 con múltiples antecedentes raciales, 1 con otros orígenes étnicos y 17 sin datos.

Sexo

En función del análisis de FC poblacional, no existen diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones de VNZ (433 hombres frente a 275 mujeres), TEZ y D-IVA entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de D-IVA/TEZ/VNZ incluyeron a 2 personas con FQ a partir de 65 años de edad. Este número no es suficiente para determinar si la respuesta en estos pacientes es diferente a la obtenida en adultos más jóvenes (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes pediátricos con FQ de 6 a menos de 18 años de edad

Las exposiciones de VNZ, TEZ y D-IVA observadas en los estudios de fase 3, determinadas mediante un análisis de FC poblacional, se presentan por grupo etario en la Tabla 8. Las exposiciones a VNZ, TEZ y D-IVA en el grupo etario de 6 a menos de 18 años de edad se encuentran dentro del intervalo observado en adultos con FQ.

Tabla 8: Exposiciones medias (DE) a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor por grupo etario						
Grupo etario	Peso	Dosis	VNZ AUC_{0-24h} (µg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h, ee} (µg·h/ml)	D-IVA AUC_{0-24h} (µg·h/ml)
6 a <12 años	<40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg una vez al día/ TEZ 60 mg una vez al día/ D-IVA 150 mg una vez al día	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg una vez al día/ TEZ 100 mg una vez al día/ D-IVA 250 mg una vez al día	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 a <18 años	- (N = 66)	VNZ 20 mg una vez al día/ TEZ 100 mg una vez al día/ D-IVA 250 mg una vez al día	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥18 años	- (N = 414)	VNZ 20 mg una vez al día/ TEZ 100 mg una vez al día/ D-IVA 250 mg una vez al día	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
DE: desviación estándar; AUC _{0-24h} : área bajo la curva de concentración y tiempo en estado estacionario.						

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Vanzacaftor

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Fertilidad y embarazo

VNZ no fue teratogénico en ratas a 10 mg/kg/día y a 40 mg/kg/día en conejos (aproximadamente 30 y 22 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] en función del AUC de VNZ).

VNZ no tuvo efectos en la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratas a dosis orales de hasta 12,5 mg/kg/día en machos y 10 mg/kg/día en hembras (aproximadamente 19 veces la DMRH para los machos y 30 veces la DMRH para las hembras en función del AUC de vanzacaftor). Se observó transferencia placentaria de VNZ en ratas preñadas.

Tezacaftor

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Se observó transferencia placentaria de TEZ en ratas preñadas.

Los estudios de toxicidad en ratas jóvenes expuestas durante los días posnatales 7 a 35 (DPN 7-35) mostraron mortalidad y agonía, incluso a dosis bajas. Los hallazgos estaban relacionados con la dosis y, por lo general, eran más graves cuando la administración de tezacaftor se iniciaba antes en el periodo posnatal. La exposición en ratas a partir del DPN 21-49 no mostró toxicidad a la dosis más alta, que era aproximadamente dos veces la exposición humana prevista. Tezacaftor y su metabolito, M1-TEZ, son sustratos de la glicoproteína P. Niveles cerebrales más bajos de actividad de la glicoproteína P en ratas más jóvenes dieron lugar a niveles cerebrales más altos de tezacaftor y M1-TEZ. Es probable que estos hallazgos no sean relevantes para la población pediátrica indicada a partir de 6 años de edad, en quienes los niveles de expresión de la glicoproteína P son equivalentes a los niveles observados en adultos.

Fertilidad y embarazo

TEZ no tuvo efectos en la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratas a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día en machos y 100 mg/kg/día en hembras (aproximadamente 3 veces la DMRH para los machos y 3 veces la DMRH para las hembras en función del AUC de tezacaftor).

Deutivacaftor

D-IVA es un isotópulo deuterado de IVA, con un puente entre sus perfiles de toxicidad establecido en un estudio de toxicidad en ratas de 13 semanas de duración. No se realizaron estudios de toxicidad adicionales para D-IVA, ya que los datos de toxicidad de los estudios de IVA se consideran suficientes para demostrar el perfil de toxicidad de D-IVA.

En cuanto a IVA, los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Fertilidad y embarazo (IVA)

El NOAEL para hallazgos de fertilidad fue de 100 mg/kg/día (8 veces la DMRH en función de la suma de las AUC de IVA y sus metabolitos) en ratas macho y de 100 mg/kg/día (5 veces la DMRH en función de la suma de las AUC de IVA y sus metabolitos) en ratas hembra.

En el estudio prenatal y posnatal, IVA disminuyó los índices de supervivencia y lactancia y provocó una reducción del peso corporal de las crías. El NOAEL para la viabilidad y el crecimiento de las crías proporciona un nivel de exposición de aproximadamente 5 veces la exposición sistémica de IVA y sus metabolitos en humanos adultos a la DMRH. Se observó transferencia placentaria de IVA en ratas y conejas preñadas.

Animales jóvenes

Se observaron casos de cataratas en ratas jóvenes tratadas desde el día 7 posnatal hasta el día 35 con niveles de dosis de IVA de 10 mg/kg/día y superiores (0,3 veces la DMRH en función de la exposición sistémica a IVA y sus metabolitos). Este hallazgo no se ha observado en fetos de ratas tratadas con

IVA en los días 7 a 17 de gestación, en crías de rata expuestas en cierta medida a IVA a través de la ingesta de la leche hasta el día 20 posnatal, en ratas de 7 semanas o en perros de 3,5 a 5 meses tratados con IVA. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos (ver sección 4.4).

Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

Los estudios de toxicidad a dosis combinadas repetidas en ratas con la administración combinada de VNZ, TEZ y D-IVA para evaluar el potencial de toxicidad aditiva y/o sinérgica no revelaron ninguna toxicidad o interacción inesperada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica (E 468)
Hipromelosa (E 464)
Succinato acetato de hipromelosa
Estearato de magnesio (E 470b)
Celulosa microcristalina (E 460(i))
Laurilsulfato de sodio (E 487)

Recubrimiento del comprimido

Carmín (E 120)
Laca de aluminio azul brillante FCF (E 133)
Hidroxipropilcelulosa (E 463)
Hipromelosa (E 464)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Talco (E 553b)
Dióxido de titanio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película

3 años

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster termoformado compuesto por una película de PCTFE (policlorotrifluoroetileno) laminada a una película de PVC (cloruro de polivinilo) y sellado con una lámina de aluminio blíster.

Tamaños de envases

Deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaño de envase de Alyftrek de 56 comprimidos (4 blísteres de 14 comprimidos cada uno)

Deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaño de envase de Alyftrek de 84 comprimidos (4 blísteres de 21 comprimidos cada uno)

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/junio/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlanda del Norte
BT63 5UA
Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE) (VX24-121-107): A fin de caracterizar más la eficacia y la seguridad del deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor en el tratamiento de la fibrosis quística en personas a partir de 6 años de edad que tienen al menos una mutación que no es de clase I en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (<i>CFTR</i>), incluidas las personas que tienen dos mutaciones que no son <i>F508del</i> (p. ej., <i>N1303K</i>, mutaciones de empalme no canónico y mutaciones respaldadas por datos de FRT), el TAC debe realizar y presentar los resultados de un estudio observacional basado en los datos de un registro de pacientes, conforme a un protocolo acordado.	Informe final del estudio clínico: diciembre de 2030

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 125 mg de deutivacaftor, 50 mg de tezacaftor y vanzacaftor de calcio dihidrato equivalente a 10 mg de vanzacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Trague los comprimidos enteros.

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Tome dos comprimidos una vez al día.

Apertura

Introduzca la pestaña para cerrar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1943/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

LÁMINA DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de deutivacaftor, 20 mg de tezacaftor y vanzacaftor de calcio dihidrato equivalente a 4 mg de vanzacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

84 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Trague los comprimidos enteros.

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Tome tres comprimidos una vez al día.

Apertura

Introduzca la pestaña para cerrar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/25/1943/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

LÁMINA DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Alyftrek y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Alyftrek
3. Cómo tomar Alyftrek
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Alyftrek
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Alyftrek y para qué se utiliza

Alyftrek es un comprimido que contiene tres principios activos: deutivacaftor, tezacaftor y vanzacaftor.

Alyftrek **está indicado para personas a partir de 6 años de edad que padecen FQ con al menos una mutación** en el gen *CFTR* (*regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística*) que responde a Alyftrek. La fibrosis quística (FQ) es una afección hereditaria en la que los pulmones y el aparato digestivo pueden obstruirse con moco espeso y pegajoso. Alyftrek está concebido como un tratamiento a largo plazo.

Alyftrek actúa en una proteína llamada CFTR. La proteína está dañada en algunas personas con FQ, si tienen una mutación en el gen *CFTR*. Vanzacaftor y tezacaftor aumentan la cantidad de proteína CFTR en la superficie celular, mientras que deutivacaftor hace que la proteína funcione mejor.

Alyftrek le ayuda en su respiración al mejorar su función pulmonar. También puede observar que no se pone enfermo tan a menudo o que le resulta más fácil ganar peso.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Alyftrek

No tome Alyftrek

- **Si es alérgico** a deutivacaftor, tezacaftor, vanzacaftor o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte a su médico y no tome los comprimidos, si este es su caso.

Advertencias y precauciones

- **Se ha observado daño hepático y empeoramiento de la función hepática en personas con y sin enfermedad hepática** en algunos pacientes que toman ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor, un medicamento que tiene los mismos componentes o similares a Alyftrek. El empeoramiento de la función hepática puede ser grave y puede requerir un trasplante.
- **Consulte a su médico si tiene problemas hepáticos** o los ha tenido anteriormente.

Su médico le hará algunos **análisis de sangre para comprobar cómo tiene el hígado** antes y durante el tratamiento con Alyftrek, especialmente si los análisis de sangre mostraron las enzimas hepáticas elevadas en el pasado. El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es frecuente en los pacientes con FQ y en los que toman Alyftrek.

Informe a su médico inmediatamente si tiene algún síntoma indicativo de problemas de hígado. Estos se enumeran en la sección 4.

- Se han notificado depresión y ansiedad en pacientes que tomaban Alyftrek. **Consulte inmediatamente a su médico si usted (o alguien que esté tomando este medicamento) presenta alguno de los siguientes síntomas que pueden ser signos de depresión o de otros trastornos psiquiátricos:** tristeza o alteración del estado de ánimo, ansiedad, sensación de malestar emocional, pensamientos de hacerse daño o suicidarse, dificultades para dormir y/o comportamiento anormal (ver sección 4).
- **Consulte a su médico si tiene problemas renales** o los ha tenido anteriormente.
- **Si tiene dos mutaciones de Clase I** (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR), no debe tomar Alyftrek, ya que no se espera que responda a este medicamento.
- **Consulte a su médico** antes de empezar a tomar el tratamiento con Alyftrek si ha recibido **un trasplante de órganos**.
- **Informe a su médico si ha tomado antes otro medicamento con tezacaftor o ivacaftor y lo ha dejado de tomar de forma temporal o permanente debido a sus efectos adversos.** Es posible que su médico quiera verle más a menudo.
- **Consulte a su médico si está utilizando anticonceptivos hormonales** (control de la natalidad), por ejemplo, las mujeres que utilizan la píldora anticonceptiva. Puede significar que sea más propensa a presentar una erupción cutánea mientras toma Alyftrek. Consulte a su médico si presenta una erupción cutánea mientras toma Alyftrek.
- **Su médico le puede realizar exploraciones en los ojos** antes y durante el tratamiento con Alyftrek. En algunos niños y adolescentes que han tomado ivacaftor, que es similar a deutivacaftor, uno de los principios activos de Alyftrek, se ha producido opacidad del cristalino (cataratas) sin afectar a la visión.

Niños menores de 6 años de edad

No dé este medicamento a niños menores de 6 años, ya que se desconoce si Alyftrek es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Alyftrek

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Alyftrek o pueden aumentar la probabilidad de presentar efectos adversos. En particular, consulte a su médico si toma alguno de los medicamentos que se enumeran a continuación. Su médico puede cambiarle la dosis de uno de estos medicamentos si toma alguno de ellos.

- **Antifúngicos** (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos). Estos incluyen fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol.
- **Antibióticos** (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias). Estos incluyen claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina y telitromicina.
- **Medicamentos para la epilepsia** (se utilizan para el tratamiento de las convulsiones o crisis epilépticas). Estos incluyen carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
- **Medicamentos a base de plantas.** Estos incluyen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- **Inmunosupresores** (se utilizan después de un trasplante de órganos). Estos incluyen ciclosporina, everólimus, sirólimus y tacrólimus.
- **Glucósidos cardiacos** (se utilizan para el tratamiento de algunas afecciones del corazón). Estos incluyen digoxina.
- **Anticoagulantes** (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre). Estos incluyen warfarina.
- **Medicamentos para la diabetes.** Estos incluyen glimepirida y glipizida.
- **Medicamentos para reducir la tensión arterial.** Estos incluyen verapamilo.

Uso de Alyftrek con alimentos y bebidas

Evite los alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento, ya que pueden aumentar los efectos adversos de Alyftrek al aumentar la cantidad de Alyftrek en el organismo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento.

- **Embarazo:** Su médico le ayudará a decidir qué es lo mejor para usted y para su hijo.
- **Lactancia:** Tezacafitor se ha detectado en niños lactantes. No se dispone de información suficiente para determinar si vanzacafitor o deutivacafitor se excretan en la leche materna; sin embargo, ivacafitor se ha detectado en niños lactantes. Su médico considerará el beneficio de la lactancia para su hijo y el beneficio del tratamiento para usted para ayudarle a decidir si debe interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Alyftrek puede producirle mareos. Si se siente mareado, no conduzca, monte en bicicleta ni utilice máquinas a menos que no se vea afectado.

Alyftrek contiene sodio

Este medicamento **contiene** menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Alyftrek

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Los comprimidos de Alyftrek se presentan en dos concentraciones diferentes. Su médico determinará la dosis correcta para usted.

Dosis recomendada para personas a partir de 6 años de edad:

Peso	Dosis al día	Concentración del comprimido
Menos de 40 kg	Tres comprimidos redondos, una vez al día	50 mg de deutivacafitor/ 20 mg de tezacaftor/ 4 mg de vanzacafitor

Peso	Dosis al día	Concentración del comprimido
40 kg o más	Dos comprimidos oblongos , una vez al día	125 mg de deutivacaftor /50 mg de tezacaftor/ 10 mg de vanzacaftor

Tome los comprimidos de Alyftrek con alimentos que contengan grasas. Las comidas o aperitivos que contienen grasas son las preparadas con mantequilla o aceites o las que contienen huevos.

Ejemplos de otros alimentos que contienen grasas son:

- Queso, leche entera, productos lácteos de leche entera, yogur, chocolate
- Carnes, pescado azul
- Aguacate, humus (puré de garbanzos), productos a base de soja (tofu)
- Frutos secos, barritas o bebidas nutricionales que contienen grasas

Evite las comidas y las bebidas que contengan pomelo mientras tome Alyftrek. Consulte *Uso de Alyftrek con alimentos y bebidas* en la sección 2 para más información.

Trague los comprimidos enteros. No mastique, triture ni rompa los comprimidos antes de tragarlos.

Tome los comprimidos aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos se toman por vía oral.

Debe seguir tomando todos los demás medicamentos, a menos que su médico le indique que deje de tomarlos.

Si tiene problemas hepáticos moderados, no se recomienda este medicamento, pero su médico decidirá si es conveniente que lo tome.

Si tiene problemas hepáticos graves, no debe tomar este medicamento. Consulte también *Advertencias y precauciones* en la sección 2.

Si toma más Alyftrek del que debe

Consulte a su médico o farmacéutico. Si puede, lleve el medicamento y este prospecto. Puede presentar efectos adversos, incluidos los mencionados en la sección 4 a continuación.

Si olvidó tomar Alyftrek

Si se olvida una dosis, calcule cuánto tiempo ha transcurrido desde la hora a la que debía haber tomado la dosis.

- Si han transcurrido **menos de 6 horas** desde la hora a la que debía haber tomado la dosis, tómese los comprimidos olvidados lo antes posible. Después continúe con su horario habitual.
- Si han transcurrido **más de 6 horas** desde la dosis olvidada, se debe saltar la dosis olvidada y continuar con la pauta original al día siguiente.

No tome una dosis doble para compensar los comprimidos olvidados.

Si interrumpe el tratamiento con Alyftrek

Su médico le indicará durante cuánto tiempo necesita tomar Alyftrek. Es importante que tome este medicamento de forma constante. No haga cambios a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Posibles signos de problemas hepáticos

El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es frecuente en las personas con FQ y en las que toman Alyftrek. Los siguientes pueden ser signos de problemas hepáticos:

- Dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago (zona abdominal)
- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Orina de color oscuro

Depresión. Los signos incluyen tristeza o alteración del estado de ánimo, ansiedad, sensación de malestar emocional.

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Aumento de las enzimas hepáticas (signos de estrés en el hígado)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Dolor de estómago (abdominal)
- Nariz tapada (congestión nasal)
- Infección en las vías respiratorias altas (nariz y garganta)
- Gripe
- Enrojecimiento o dolor de garganta (dolor orofaríngeo)
- Mareos
- Bacterias en el esputo

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Depresión
- Erupción
- Aumento de la creatinfosfoquinasa (signo de descomposición muscular), observado en los análisis de sangre
- Ansiedad
- Goteo nasal (rinitis)
- Dolor de oídos
- Molestia en el oído
- Enrojecimiento de la garganta (eritema faríngeo)
- Pitido o zumbido en los oídos (acúfenos)
- Aumento del flujo sanguíneo al tímpano, que puede producir enrojecimiento e inflamación (hiperemia de la membrana timpánica)
- Problemas en los nervios del oído interno que pueden afectar a la audición y el equilibrio (trastorno vestibular)
- Problemas de los senos paranasales (congestión de los senos paranasales)
- Náuseas (ganas de vomitar)
- Bultos en las mamas (masa en mama)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Inflamación mamaria
- Taponamiento del oído (congestión del oído)
- Aumento del tamaño de las mamas en los hombres (ginecomastia)
- Problemas en el pezón
- Dolor de pezón

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Alyftrek

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Alyftrek

- Los principios activos son deutivacaftor, tezacaftor y vanzacaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de deutivacaftor, 20 mg de tezacaftor y vanzacaftor de calcio dihidrato equivalente a 4 mg de vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 125 mg de deutivacaftor, 50 mg de tezacaftor y vanzacaftor de calcio dihidrato equivalente a 10 mg de vanzacaftor.

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: croscarmelosa sódica (E 468), hipromelosa (E 464), succinato acetato de hipromelosa, estearato de magnesio (E 470b), celulosa microcristalina (E 460(i)) y laurilsulfato de sodio (E 487).
- Recubrimiento del comprimido: carmín (E 120), laca de aluminio azul brillante FCF (E 133), hidroxipropilcelulosa (E 463), hipromelosa (E 464), óxido de hierro rojo (E 172), talco (E 553b) y dióxido de titanio (E 171).

Ver el final de la sección 2 para consultar la información importante sobre el contenido de Alyftrek.

Aspecto del producto y contenido del envase

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos redondos, de color morado con la impresión “V4” en una cara y liso en la otra.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos oblongos, de color morado con la impresión “V10” en una cara y liso en la otra.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlanda del Norte
BT63 5UA
Reino Unido

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.