

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos revestidos por película
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de deutivacaftor, 20 mg de tezacaftor e vanzacaftor cálcico di-hidratado equivalente a 4 mg de vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 125 mg de deutivacaftor, 50 mg de tezacaftor e vanzacaftor cálcico di-hidratado equivalente a 10 mg de vanzacaftor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido roxo, redondo, com a impressão “V4” num dos lados e liso no outro (7,35 mm de diâmetro).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido roxo, em forma de cápsula, com a impressão “V10” num dos lados e liso no outro (15 mm × 7 mm).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alyftrek comprimidos é indicado para o tratamento da fibrose quística (FQ) em pessoas, com idade igual ou superior a 6 anos, que têm pelo menos uma mutação que não seja de classe I no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (*CFTR*) (ver secções 4.2 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Alyftrek só deve ser prescrito por profissionais de saúde com experiência no tratamento da FQ. Se o genótipo da pessoa com FQ for desconhecido, deverá efetuar-se um método de genotipagem exato e validado para confirmar a presença de, pelo menos, uma mutação *CFTR*, que apresenta resposta com base em dados clínicos e/ou *in vitro* (utilizando um ensaio de genótipo) (ver secção 5.1). Alyftrek só deve ser utilizado em pessoas diagnosticadas com FQ. Um diagnóstico de FQ deve ser feito com base em diretrizes de diagnóstico e em critérios clínicos.

Existe um número limitado de pessoas com FQ que possuem mutações não listadas na Tabela 4 que poderão apresentar resposta ao tratamento. Nestes casos, o tratamento pode ser considerado quando o médico achar que os potenciais benefícios superam os potenciais riscos e sob vigilância médica rigorosa. Isto exclui as pessoas com FQ com duas mutações de Classe I (nula) (mutações que se sabe que não produzem a proteína CFTR), uma vez que não é expectável que respondam à terapêutica moduladora (ver secções 4.1, 4.4 e 5.1).

Posologia

Recomenda-se a monitorização das transaminases (ALT e AST) e da bilirrubina total em todos os doentes antes de iniciarem o tratamento, em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano de tratamento, e anualmente daí em diante. Nos doentes com antecedentes de doença hepática ou com elevação das transaminases, deve considerar-se uma monitorização mais frequente (ver secção 4.4).

A posologia em doentes adultos e pediátricos, com idade igual ou superior a 6 anos, deve ser de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1: Recomendações posológicas para pessoas com FQ, com idade igual ou superior a 6 anos		
Idade	Peso	Dose diária (uma vez por dia)
≥ 6 anos	< 40 kg	Três comprimidos de deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
	≥ 40 kg	Dois comprimidos de deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg

Cada dose deve ser tomada na sua totalidade com alimentos que contêm gordura, uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora do dia (ver Modo de administração).

Esquecimento da dose

Se tiverem decorrido 6 horas ou menos desde o esquecimento da toma da dose, a dose esquecida deve ser tomada assim que possível e o esquema original deve ser continuado no dia seguinte.

Se tiverem decorrido mais de 6 horas após o esquecimento da toma da dose, a dose esquecida não deve ser tomada e o esquema original deve ser continuado no dia seguinte.

Utilização concomitante com inibidores da CYP3A

Quando coadministrado com inibidores moderados da CYP3A (p. ex., fluconazol, eritromicina, verapamil) ou com inibidores fortes da CYP3A (p. ex., cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina), a dose deve ser reduzida conforme recomendado na Tabela 2 (ver secções 4.4 e 4.5).

Tabela 2: Esquema posológico para a utilização concomitante com inibidores moderados ou fortes da CYP3A			
Idade	Peso	Inibidores moderados da CYP3A	Inibidores fortes da CYP3A
≥ 6 anos	< 40 kg	Dois comprimidos de deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg em dias alternados	Dois comprimidos de deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg uma vez por semana
	≥ 40 kg	Um comprimido de deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg em dias alternados	Um comprimido de deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg uma vez por semana

Populações especiais

Idosos

Não se recomenda qualquer ajuste posológico na população de doentes idosos (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh)

Não se recomenda qualquer ajuste posológico. As provas da função hepática devem ser cuidadosamente monitorizadas (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh)

Não se recomenda a utilização. O D-IVA/TEZ/VNZ só deve ser considerado quando houver uma clara necessidade médica e os benefícios superarem os riscos. Caso seja utilizado, não se recomenda qualquer ajuste posológico. As provas da função hepática devem ser cuidadosamente monitorizadas (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh)

Não deve ser utilizado (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não se recomenda qualquer ajuste posológico em pessoas com FQ com compromisso renal ligeiro ou moderado. Não existe experiência em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de D-IVA/TEZ/VNZ em crianças com menos de 6 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis de ensaios clínicos. O D-IVA/TEZ/VNZ não deve ser utilizado em crianças com menos de 1 ano de idade, devido a achados relacionados com a segurança em estudos de ratos jovens com tezacaftor (ver secção 5.3).

Modo de administração

Via oral. As pessoas com FQ devem ser instruídas a engolir os comprimidos inteiros. Os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou partidos antes de engolir, uma vez que não existem atualmente dados clínicos que apoiem outros modos de administração.

Os comprimidos devem ser tomados com alimentos que contêm gordura. Exemplos de refeições ou lanches que contêm gordura são aqueles que são preparados com manteiga ou óleos, ou aqueles que contêm ovos, queijos, frutos secos, leite gordo ou carnes (ver secção 5.2).

Devem evitar-se alimentos ou bebidas que contêm toranja durante o tratamento (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Transaminases elevadas e lesão hepática

Foram notificados casos de insuficiência hepática que levaram a transplantação nos primeiros 6 meses de tratamento, em doentes com e sem doença hepática avançada preexistente, a tomar um medicamento contendo elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, que contém uma substância ativa igual (tezacaftor) e uma semelhante (ivacaftor) a Alyftrek. É frequente ocorrerem transaminases elevadas em pessoas com FQ e estas foram observadas em algumas pessoas com FQ tratadas com D-IVA/TEZ/VNZ (ver secção 4.8). Em doentes a tomar IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA, as elevações das transaminases foram, por vezes, associadas a elevações concomitantes da bilirrubina total. Recomenda-se a avaliação das transaminases (ALT e AST) e da bilirrubina total em todas as pessoas com FQ antes de iniciarem o tratamento, de 3 em 3 meses durante o primeiro ano de tratamento, e anualmente daí em diante. Deve considerar-se uma monitorização mais frequente nas pessoas com FQ, com antecedentes de doença hepática ou de transaminases elevadas.

Se um doente desenvolver sinais ou sintomas clínicos sugestivos de lesão hepática (p.ex., icterícia e/ou urina escura, náuseas ou vômitos inexplicáveis, dor no quadrante superior direito ou anorexia), o tratamento deve ser interrompido e as transaminases séricas e a bilirrubina total devem ser imediatamente medidas. A administração da dose deve ser interrompida no caso de uma ALT ou AST > 5 vezes o limite superior do valor normal (LSN), ou de uma ALT ou AST > 3 x LSN com uma bilirrubina > 2 x LSN. As análises laboratoriais devem ser cuidadosamente monitorizadas até a anomalia se resolver. Deve ter-se em consideração os benefícios e riscos de retomar o tratamento após a resolução (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2). Os doentes que retomem o tratamento após a interrupção devem ser cuidadosamente monitorizados.

Em pessoas com FQ, com doença hepática avançada preexistente (p.ex., cirrose, hipertensão portal), o D-IVA/TEZ/VNZ deve ser utilizado com precaução e só se for previsto que os benefícios superam os riscos. No caso de ser utilizado nestes doentes, estes deverão ser cuidadosamente monitorizados após o início do tratamento (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Doentes que descontinuaram ou interromperam um medicamento contendo tezacaftor ou ivacaftor devido a reações adversas

Não existem dados de segurança disponíveis sobre D-IVA/TEZ/VNZ em doentes que descontinuaram ou interromperam o tratamento anteriormente com um medicamento contendo tezacaftor ou ivacaftor devido a reações adversas. Os benefícios e os riscos devem ser considerados antes de utilizar D-IVA/TEZ/VNZ nestes doentes. Se o D-IVA/TEZ/VNZ for utilizado nestes doentes, estes devem ser cuidadosamente monitorizados, conforme clinicamente apropriado.

Compromisso hepático

Não se recomenda o tratamento de doentes com compromisso hepático moderado. Em pessoas com FQ, com compromisso hepático moderado, a utilização de D-IVA/TEZ/VNZ só deve ser considerada quando houver uma clara necessidade médica e for de prever que os benefícios superam os riscos. Caso seja utilizado, não é necessário qualquer ajuste posológico.

Os doentes com compromisso hepático grave não devem ser tratados com D-IVA/TEZ/VNZ (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Depressão e outras perturbações do foro psiquiátrico

Foram notificadas depressão e ansiedade em doentes tratados com D-IVA/TEZ/VNZ.

Em alguns casos, foi comunicada uma melhoria dos sintomas após a descontinuação do tratamento. Os doentes (e prestadores de cuidados) devem ser advertidos para a necessidade de monitorizar um humor

depressivo, pensamentos suicidas, insónias, ansiedade ou alterações invulgares de comportamento e instruídos a notificar o seu médico se estes sintomas ocorrerem (ver secção 4.8).

Compromisso renal

Não existe experiência com D-IVA/TEZ/VNZ em pessoas com FQ, com compromisso renal grave/doença renal em fase terminal, por conseguinte, recomenda-se precaução nesta população (ver secções 4.2 e 5.2).

Mutações com pouca probabilidade de responderem à terapêutica moduladora

Não é expectável que os doentes com um genótipo que consista em duas mutações *CFTR*, que se sabe que não produzem a proteína CFTR (i.e., duas mutações de Classe I), respondam ao tratamento.

Estudos clínicos que comparam o D-IVA/TEZ/VNZ com o TEZ/IVA ou o IVA

Não foi realizado qualquer estudo clínico para comparar o D-IVA/TEZ/VNZ diretamente com o TEZ/IVA ou com o IVA em doentes que não possuem as variantes *F508del*.

Doentes após a transplantação de órgãos

O D-IVA/TEZ/VNZ não foi estudado em pessoas com FQ que foram submetidas a transplantação de órgãos. Por conseguinte, não se recomenda a utilização em doentes transplantados. Caso seja utilizado, ver a secção 4.5 para interações com imunossuppressores frequentemente utilizados.

Acontecimentos de erupção cutânea

A incidência de acontecimentos de erupção cutânea foi mais elevada nas mulheres do que nos homens, em particular, em mulheres que estavam a tomar contraceptivos hormonais. Não se pode excluir um papel dos contraceptivos hormonais na ocorrência de erupção cutânea. Deve considerar-se a interrupção do tratamento com D-IVA/TEZ/VNZ e contraceptivos hormonais nas pessoas com FQ que estejam a tomar contraceptivos hormonais que desenvolvam uma erupção cutânea. Após a resolução da erupção cutânea, deverá considerar-se se será apropriado reiniciar o D-IVA/TEZ/VNZ sem os contraceptivos hormonais. Se não houver recorrência da erupção cutânea, pode considerar-se retomar os contraceptivos hormonais (ver secções 4.5 e 4.8).

Idosos

Os estudos clínicos de D-IVA/TEZ/VNZ não incluíram um número suficiente de pessoas com FQ com idade igual ou superior a 65 anos, para determinar se a resposta nestes doentes é diferente daquela em adultos mais jovens. As recomendações posológicas baseiam-se no perfil farmacocinético e no conhecimento adquirido nos estudos com tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) em associação com o ivacaftor (IVA) e com o ivacaftor (IVA) em monoterapia (ver secções 4.2 e 5.2).

Interações medicamentosas

Indutores da CYP3A

Prevê-se que as exposições ao vanzacaftor (VNZ), tezacaftor (TEZ) e deutivacaftor (D-IVA) diminuam com a utilização concomitante de indutores moderados ou fortes da CYP3A resultando, potencialmente, numa redução da eficácia de D-IVA/TEZ/VNZ; por conseguinte, não se recomenda a coadministração com indutores moderados ou fortes da CYP3A (ver secção 4.5).

Inibidores da CYP3A

As exposições ao VNZ, TEZ e D-IVA aumentam quando coadministrados com inibidores moderados ou fortes da CYP3A. Por conseguinte, a dose de D-IVA/TEZ/VNZ deve ser reduzida quando utilizado concomitantemente com inibidores moderados ou fortes da CYP3A (ver secções 4.2 e 4.5).

Cataratas

Foram notificados casos de opacidades não congénitas do cristalino, sem impacto na visão, em pessoas com FQ, com menos de 18 anos de idade, tratadas com regimes contendo ivacaftor (IVA). Embora em alguns casos tivessem estado presentes outros fatores de risco (tais como a utilização de corticosteroides, exposição a radiação), não se pode excluir um possível risco atribuível ao tratamento com o IVA. Uma vez que o D-IVA é um isotópologo deuterado do IVA, recomendam-se exames oftalmológicos no início do tratamento e de seguimento em pessoas com FQ, com menos de 18 anos de idade, que iniciem o tratamento com D-IVA/TEZ/VNZ (ver secção 5.3).

Excipientes com efeito conhecido

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que afetam a farmacocinética do D-IVA/TEZ/VNZ

Indutores da CYP3A

O VNZ, TEZ e D-IVA são substratos da CYP3A. O VNZ e o D-IVA são substratos sensíveis da CYP3A. A utilização concomitante de indutores da CYP3A poderá resultar em exposições reduzidas e, por conseguinte, numa redução da eficácia do D-IVA/TEZ/VNZ. Não se recomenda a coadministração com indutores moderados ou fortes da CYP3A (ver secção 4.4).

Exemplos de indutores moderados ou fortes da CYP3A incluem:

- rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hipericão (*Hypericum perforatum*) e efavirenz

Inibidores da CYP3A

A coadministração com o itraconazol, um inibidor forte da CYP3A, aumentou a AUC do VNZ 10,5 vezes, a AUC do TEZ 4,0 a 4,5 vezes e a AUC do D-IVA 11,1 vezes. A dose de D-IVA/TEZ/VNZ deve ser reduzida quando coadministrada com inibidores fortes da CYP3A (ver secções 4.2 e 4.4).

Exemplos de inibidores fortes da CYP3A incluem:

- cetoconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol
- telitromicina e claritromicina

As simulações efetuadas indicaram que a coadministração com inibidores moderados da CYP3A poderá aumentar a AUC do VNZ, TEZ e D-IVA, aproximadamente, 2,4 a 3,9 vezes, 2,1 vezes e 2,9 a 4,8 vezes, respetivamente. A dose de D-IVA/TEZ/VNZ deve ser reduzida quando coadministrada com inibidores moderados da CYP3A (ver secções 4.2 e 4.4).

Exemplos de inibidores moderados da CYP3A incluem:

- fluconazol
- eritromicina

- verapamil

A coadministração do D-IVA/TEZ/VNZ com sumo de toranja, que contém um ou mais componentes que inibem a CYP3A de forma moderada, poderá aumentar a exposição ao VNZ, TEZ e D-IVA. Devem evitar-se alimentos ou bebidas que contêm toranja durante o tratamento (ver secção 4.2).

Ciprofloxacina

O D-IVA/TEZ/VNZ não foi avaliado para utilização concomitante com a ciprofloxacina. Contudo, a ciprofloxacina não teve um efeito clinicamente relevante na exposição do TEZ ou do IVA e não é previsto que tenha um efeito clinicamente relevante na exposição do VNZ ou do D-IVA. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico durante a administração concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ com a ciprofloxacina.

Medicamentos que são afetados pelo VNZ, TEZ e D-IVA

Substratos da CYP2C9

O D-IVA poderá inibir a CYP2C9; por conseguinte, recomenda-se a monitorização do índice normalizado internacional (INR) durante a coadministração de D-IVA/TEZ/VNZ com varfarina. Outros medicamentos nos quais a exposição poderá aumentar com D-IVA/TEZ/VNZ incluem a glimepirida e a glipizida; estes medicamentos devem ser utilizados com precaução.

Potencial para interação com transportadores

O D-IVA/TEZ/VNZ não foi avaliado para utilização concomitante com substratos da glicoproteína P (gp-P). Contudo, a coadministração de tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) com digoxina, um substrato sensível da gp-P, aumentou a AUC da digoxina 1,3 vezes. A administração de D-IVA/TEZ/VNZ poderá aumentar a exposição sistémica de medicamentos que são substratos sensíveis da gp-P, o que poderá aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e reações adversas. Deve ter-se precaução e proceder-se a uma monitorização cuidadosa quando estes são utilizados concomitantemente com digoxina ou com outros substratos da gp-P com um índice terapêutico estreito, tais como a ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus.

Com base em dados *in vitro*, o VNZ, TEZ e D-IVA apresentam um baixo potencial para inibir o OATP1B1 em concentrações clinicamente relevantes. O D-IVA apresenta um potencial de inibição do OATP1B1 semelhante ao IVA *in vitro*. A coadministração de TEZ/IVA com pitavastatina, um substrato do OATP1B1, não teve um efeito clinicamente relevante na exposição da pitavastatina.

Substratos da proteína de resistência do cancro da mama (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP)

O VNZ e o D-IVA são inibidores da BCRP *in vitro*. A utilização concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ com substratos da BCRP poderá aumentar a exposição destes substratos; contudo, isto não foi clinicamente estudado. Deve proceder-se com precaução quando administrado concomitantemente com substratos da BCRP e efetuar uma monitorização adequada.

Contracetivos hormonais

O D-IVA/TEZ/VNZ não foi avaliado para utilização concomitante com contracetivos orais. O TEZ em associação com o IVA e o IVA em monoterapia foram estudados com o etinilestradiol/noretindrona e verificou-se não terem qualquer efeito clinicamente relevante nas exposições do contracetivo oral. O VNZ, TEZ e D-IVA apresentam um baixo potencial para induzir ou inibir a CYP3A *in vitro*. Não se prevê que o D-IVA/TEZ/VNZ tenha um impacto na eficácia dos contracetivos orais.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados (menos de 300 gravidezes expostas) sobre a utilização de D-IVA/TEZ/VNZ em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Alyftrek durante a gravidez.

Amamentação

Dados limitados mostram que o TEZ é excretado no leite humano e foi quantificado no plasma de recém-nascidos/lactentes amamentados por mulheres tratadas. O VNZ é excretado no leite de ratos fêmeas lactantes. O efeito do D-IVA não foi avaliado, contudo, dados limitados mostram que o IVA é excretado no leite humano e foi quantificado no plasma de recém-nascidos/lactentes amamentados por mulheres tratadas.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Alyftrek, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do VNZ, TEZ e D-IVA na fertilidade no ser humano. Os efeitos do D-IVA na fertilidade não foram avaliados em ratos; contudo, o IVA teve um efeito na fertilidade em ratos fêmeas e machos. O VNZ e o TEZ não tiveram quaisquer efeitos na fertilidade e nos índices de desempenho reprodutivo em ratos machos e fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de D-IVA/TEZ/VNZ sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas tonturas em pessoas com FQ a receberem TEZ/IVA em associação com IVA, assim como com o IVA em monoterapia (ver secção 4.8). Os doentes que tenham tonturas devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até os sintomas diminuírem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em pessoas com FQ, com idade igual ou superior a 12 anos, tratados com Alyftrek incluem cefaleias (15,8%) e diarreia (12,1%). A frequência de descontinuação do tratamento em ensaios clínicos, devido a reações adversas, é de 3,8%. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento foram aumento da alanina aminotransferase (1,5%) e aumento da aspartato aminotransferase (1,3%).

As reações adversas graves mais frequentes que ocorreram com Alyftrek são aumento da ALT (0,4%) e aumento da AST (0,4%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 3 reflete as reações adversas observadas com o D-IVA/TEZ/VNZ, com o TEZ/IVA em associação com o IVA e com o IVA em monoterapia. As reações adversas estão ordenadas de acordo com a classificação de frequência do MedDRA: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Reações adversas medicamentosas por termo preferido, incidência e frequência		
Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infecções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores	muito frequentes
	Nasofaringite	muito frequentes
	Gripe*	muito frequentes
	Rinite	frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão*	frequentes
	Ansiedade*	frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias*	muito frequentes
	Tonturas	muito frequentes
Afeções do ouvido e do labirinto	Dor de ouvidos	frequentes
	Mal-estar do ouvido	frequentes
	Acufenos	frequentes
	Hiperemia da membrana do tímpano	frequentes
	Anomalia vestibular	frequentes
	Congestão do ouvido	pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor orofaríngea	muito frequentes
	Congestão nasal	muito frequentes
	Congestão sinusal	frequentes
	Eritema faríngeo	frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	muito frequentes
	Diarreia*	muito frequentes
	Náuseas	frequentes
Afeções hepatobiliares	Elevação das transaminases	muito frequentes
	Aumento da alanina aminotransferase*	frequentes
	Aumento da aspartato aminotransferase*	frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea*	frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Massa na mama	frequentes
	Inflamação da mama	pouco frequentes
	Ginecomastia	pouco frequentes
	Afeção mamilar	pouco frequentes
	Dor no mamilo	pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Bactérias na expetoração	muito frequentes
	Aumento da creatina fosfocinase no sangue*	frequentes

* Reações adversas observadas durante os estudos clínicos com deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor.

Descrição de reações adversas selecionadas

Elevação das transaminases

Nos estudos 121-102 e 121-103, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ ou $> 3 \times$ LSN foi de 1,3%, 2,5% e 6,0% com D-IVA/TEZ/VNZ. A incidência de reações adversas relacionadas com a elevação das transaminases foi de 9,0% com D-IVA/TEZ/VNZ. Dos participantes tratados com D-IVA/TEZ/VNZ, 1,5% descontinuaram o tratamento devido a transaminases elevadas.

No estudo 121-105, coorte B1, em pessoas com FQ, entre os 6 e menos de 12 anos de idade, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ e $> 3 \times$ LSN foi de 0%, 1,3% e 3,8%, respetivamente.

Acontecimentos de erupção cutânea

Nos estudos 121-102 e 121-103, a incidência de acontecimentos de erupção cutânea (p.ex., erupção cutânea, erupção cutânea prurítica) foi de 11,0% com o D-IVA/TEZ/VNZ. Em geral, os acontecimentos de erupção cutânea foram de intensidade ligeira a moderada. A incidência de acontecimentos de erupção cutânea foi de 9,4% nos homens e de 13,0% nas mulheres (ver secções 4.4 e 4.5).

Aumento da creatina fosfocinase

Nos estudos 121-102 e 121-103, a incidência de creatina fosfocinase máxima $> 5 \times$ LSN foi de 7,9% com D-IVA/TEZ/VNZ. Dos participantes tratados com D-IVA/TEZ/VNZ, 0,2% descontinuaram o tratamento devido a um aumento da creatina fosfocinase.

População pediátrica

Os dados de segurança de D-IVA/TEZ/VNZ no estudo 121-105, coorte B1, foram avaliados em 78 pessoas com FQ, entre os 6 e menos de 12 anos de idade. Os dados de segurança de D-IVA/TEZ/VNZ no estudo 121-102 e no estudo 121-103 foram avaliados em 67 pessoas com FQ, entre os 12 e menos de 18 anos de idade. O perfil de segurança é, de uma forma geral, consistente entre os doentes pediátricos e adultos.

Elevação das transaminases

Durante o estudo 121-105, coorte B1, em pessoas com FQ, entre os 6 e menos de 12 anos de idade, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) $> 8 \times$, $> 5 \times$ e $> 3 \times$ LSN foi de 0,0%; 1,3% e 3,8%, respetivamente. Nenhum doente tratado com Alyftrek teve uma elevação das transaminases $> 3 \times$ LSN associada a uma bilirrubina total elevada $> 2 \times$ LSN ou descontinuou o tratamento devido a uma elevação das transaminases (ver secção 4.4).

Erupção cutânea

Durante o estudo 121-105 em doentes entre os 6 e menos de 12 anos de idade, 4 (5,1%) indivíduos tiveram, pelo menos, 1 acontecimento de erupção cutânea. Os acontecimentos de erupção cutânea foram ligeiros em termos de intensidade. Estas erupções cutâneas não levaram à descontinuação ou à interrupção do tratamento.

Opacidade lenticular

Durante o estudo 121-105 em doentes entre os 6 e menos de 12 anos de idade, 1 (1,3%) pessoa com FQ teve um acontecimento de opacidade lenticular.

Outras populações especiais

O perfil de segurança de D-IVA/TEZ/VNZ foi, de uma forma geral, semelhante em todos os subgrupos de doentes, incluindo a análise por idade, género, volume expiratório forçado no 1.º segundo previsto em percentagem (ppVEF₁) inicial e regiões geográficas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Alyftrek. O tratamento de uma sobredosagem consiste em medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o aparelho respiratório, código ATC: R07AX33

Mecanismo de ação

O VNZ e o TEZ são corretores da CFTR que se ligam a locais diferentes na proteína CFTR e têm um efeito aditivo na facilitação do processamento celular, assim como do tráfico de formas mutantes selecionadas da CFTR (incluindo a *F508del*-CFTR) para aumentar a quantidade de proteína CFTR que chega à superfície celular, em comparação com qualquer uma das moléculas isoladamente. O D-IVA potencia a probabilidade de abertura do canal (ou regulação) da proteína CFTR na superfície celular.

O efeito de associação do VNZ, TEZ e D-IVA consiste num aumento da quantidade e função da CFTR na superfície celular, resultando num aumento da atividade da CFTR, conforme medida pelo transporte de cloreto mediado pela CFTR *in vitro* e pelo cloreto no suor (*sweat chloride* - SwCl) em pessoas com FQ.

Ensaio de transporte de cloreto mediado pela CFTR em células da tiroide de ratos Fischer (*Fischer Rat Thyroid* - FRT) que exprimem CFTR mutante

A resposta do transporte de cloreto da proteína CFTR mutante ao D-IVA/TEZ/VNZ foi determinada através de estudos de eletrofisiologia em câmara de Ussing utilizando um painel de linhas celulares FRT transfetadas com mutações *CFTR* individuais. O D-IVA/TEZ/VNZ aumentou o transporte de cloreto em células FRT que exprimem mutações *CFTR* selecionadas.

O limiar de resposta do transporte de cloreto da CFTR *in vitro* foi designado como um aumento efetivo de, pelo menos, 10% do normal em relação ao valor inicial, uma vez que é preditivo, ou razoavelmente expectável que preveja a resposta clínica. No caso de mutações individuais, a magnitude da alteração efetiva em relação ao valor inicial, em termos do transporte de cloreto mediado pela CFTR *in vitro*, não está correlacionada com a magnitude da resposta clínica.

Na FQ, é provável que a presença de uma mutação *CFTR* com resposta ao D-IVA/TEZ/VNZ, com base em dados *in vitro* em células da FRT, resulte numa resposta clínica.

A Tabela 4 lista as mutações *CFTR* incluídas na indicação para tratamento com Alyftrek. A ocorrência de mutações *CFTR* listadas nesta tabela não deve ser utilizada em vez de um diagnóstico de fibrose quística, nem como determinante único para fins de prescrição.

Tabela 4: Mutações <i>CFTR</i> identificadas como tendo resposta ao D-IVA/TEZ/VNZ com base em dados clínicos e/ou <i>in vitro</i>				
1140-1151dup	E116K [#]	H939R;H949	N396Y	S1159F*
1461insGAT	E116Q	L [‡]	N418S	S1159P [#]
1507_1515del9	E1221V	H949L	N847S	S1188L
1650C/G	E1228K	H954P	N900K	S1188P
2055del9	E1401G	I1023R	P1013H	S1251N*
2183A→G	E1409K	I105N	P1013L	S1255P
2789+5G→A [†]	E1433K	I1051V	P1021L	S13F
2851A/G	E193K [#]	I1139V [#]	P1021T	S13P
293A→G	E217G	I119M	P1050A	S1362N
3007del6	E257G	I119V	P111A	S158G
3131del15	E264V	I1203V	P111L	S158N
3132T→G	E279D	I1230T	P1372T	S158R
3141del9	E282D	I1234L	P140S	S158T
3143del9	E292K	I1234Vdel6a	P205S [#]	S182R
314del9	E384K	a	P355L	S18I
3195del6	E403D [#]	I125T	P41R	S18N
3199del6	E474K	I1269N [#]	P439S	S308P
3272-26A→G [†]	E479D	I1366N [#]	P477S	S341P
3331del6	E527G	I1366T	P499A	S364P
3410T→C	E528A	I1398S	P499S	S42F
3523A→G	E56K [#]	I148L	P574H	S434P
3601A→C	E588K	I148N	P5L [#]	S485C
3761T→G	E588V [#]	I148T;H609	P67L [#]	S492F
3791C/T	E60K [#]	R [‡]	P731L	S50P
3849+10kbC→T [†]	E725K	I175V [#]	P750L	S519G
3850G→A	E822K [#]	I203M	P798S	S531P
3978G→C	E826K	I331N	P988R	S549I
4193T→G	E831X [†]	I336K*	P99L	S549N*
546insCTA [#]	E92K [#]	I336L	P99R	S549R*
548insTAC	F1016S [#]	I444S	Q1012P	S557F
711+3A→G [†]	F1052V [#]	I444T	Q1100P	S589I
A1006E [#]	F1074L [#]	I497S	Q1209P	S589N [#]
A1018E	F1078S	I502N	Q1238R	S624R
A1025D	F1099L [#]	I502T*	Q1291H	S686Y
A1067P	F1107L	I506L	Q1291R [#]	S737F [#]
A1067T [#]	F1286S	I506T	Q1309H	S821G
A1067V	F191V [#]	I506V	Q1313K	S898R
A107G	F200I	I506V;D116	Q1352H	S912L [#]
A1081V	F311del [#]	8G [‡]	Q151K	S912L;G1244
A1087P	F311L [#]	I521S	Q179K	V [‡]
A1136T	F312del	I530N	Q2X	S912T
A120T [#]	F433L	I539T	Q237E [#]	S912W
A1285G	F508C;S1251N [‡] [#]	I556V	Q237H [#]	S945L*
A1285V	F508del*	I586V	Q237P	S955P
A1319E	F508del;R1438W [‡]	I601F [#]	Q30P	S977F [#]
A1364V	F575Y [#]	I601T	Q359K/T360K [‡]	S977F;R1438
A1374D	F587I	I616T	Q359R [#]	W [‡]
A141D	F587L	I618N	Q372H	T1036I
A1466S	F693L(TTG)	I618T [#]	Q452P	T1036N [#]
A155P	F834L	I86M	Q493L	T1057R
A209S	F87L	I980K [#]	Q493R	T1086A

Tabela 4: Mutações *CFTR* identificadas como tendo resposta ao D-IVA/TEZ/VNZ com base em dados clínicos e/ou *in vitro*

A234D [#]	F932S	I982M	Q552P	T1086I
A234V	F994C	I991M	Q715H	T1246I
A238V	G1047D	K1060T [#]	Q799K	T1299I
A300D	G1047R	K1080Q	Q890R	T1299K
A309D	G1061R	K162E	Q98P	T1396P
A349V [#]	G1069R [#]	K464E	Q98R [#]	T164P
A357T	G1123R	K464N	R1048G	T338I [#]
A455E*	G1127E	K481E	R1066C	T351I
A455V	G1173S	K522E	R1066G	T351S
A457P	G1237V	K522Q	R1066H*	T351S;R851L
A457T	G1244E*	K536E	R1066L	‡
A462P	G1244R	K564E	R1066M	T388M
A46D	G1247R	K598E	R1066P	T465I
A46V	G1249E	K68E	R1070P	T465N
A534E	G1249R [#]	K951E	R1070Q [#]	T501A
A554E [#]	G1265V	L100V	R1070W [#]	T582I
A559T	G126D [#]	L1011S	R1097H	T582S
A559V	G1298V	L102R	R1128G	T604I
A561E	G1349D [#]	L102R;F101	R1162Q	T896I
A566D	G149R	6S [‡]	R117C	T908N
A613T	G149R;G576A;R6	L1040F	R117C;G576A;R668	T990I
A62P	68C [‡]	L1065P	C [‡]	V1008D
A72D	G178E [#]	L1065R	R117G [#]	V1010D
A872E	G178R [#]	L1077P*	R117H	V1108L
A959V	G194R [#]	L1227S	R117L [#]	V1114L
A9V	G194V [#]	L1260P	R117L;L997F [‡]	V1153E [#]
C128R	G213E	L1324P [#]	R117P [#]	V11I
C1355F	G213E;R668C [‡]	L1335F	R1239S	V1240G [#]
c.1367_1369dupTT	G213V	L1335P [#]	R1283G	V1293G [#]
G	G226R	L1339F	R1283M [#]	V1293I
C225R	G239R	L137P	R1283S [#]	V1318A
C225Y	G241W	L137R	R1422W	V1415F
C491R	G253R	L1388P	R1438W	V201M [#]
C590Y	G27E	L145H	R1453W	V232A
C76W	G27R	L145V	R170C	V232D [#]
C866W	G314A	L1480P [#]	R248K	V317A
C866Y	G314E [#]	L159S	R248T	V322M
CFTRdup22,23	G314R	L15P [#]	R258G [#]	V392G
CFTRdup1-3	G424S	L15P;L1253	R297Q	V393L
D110E [#]	G437D	F [‡]	R31L [#]	V456A
D110H [#]	G451V	L165S	R334L [#]	V456F
D110N	G461R	L167R	R334Q [#]	V520F
D112N	G461V	L183I	R334W [§]	V520I
D1152A	G463D	L206W*	R347H [#]	V562I;A1006
D1152H*	G463V	L210P	R347L [#]	E [‡]
D1154G	G480C	L227P	R347P*	V562L
D1154N	G480D	L293P	R352G	V591A
D1168G	G480S	L327P	R352Q*	V603F
D1270N [#]	G500D	L32P	R352W [#]	V855I
D1270Y	G544S	L333F	R3M	V915L
D1305E	G545R	L333H	R516G	V920L
D1312G	G551A	L346P [#]	R516S	V920M
D1377H	G551D*	L365P	R553Q [#]	V93D
D1445N	G551R	L441P	R555G	V938G
D192G [#]	G551S [#]	L453S	R55K	V93G

Tabela 4: Mutações *CFTR* identificadas como tendo resposta ao D-IVA/TEZ/VNZ com base em dados clínicos e/ou *in vitro*

D192N	G576A;R668C [‡] #	L467F	R560S	W1098C*
D249Y	G576A;S1359Y [‡]	L558F	R560T	W1282G
D373N	G622D [#]	L568F	R600S	W1282R*
D426N	G622V	L594P	R709Q	W202C
D44G	G628A	L610S	R74Q [#]	W361R
D443Y [#]	G628R	L619S	R74Q;R297Q [‡]	W496R
D443Y;G576A;R668C [‡] #	G723V	L633P	R74Q;V201M;D1270N [‡]	W79R
D513G	G85E*	L636P	R74W [#]	Y1014C [#]
D529G	G85V	L88S	R74W;D1270N ^{##}	Y1014DEL
D537N	G91R	L927P	R74W;R1070W;D1270N [‡]	Y1032C [#]
D565G	G930E	L967F;L1096R [‡]	R74W;S945L [‡]	Y1032N
D567N	G970D [#]	L973F	R74W;V201M ^{##}	Y1073C
D567N	G970S	L986P	R74W;V201M;D1270N [‡]	Y1092H
D572N	G970V	M1028R	R74W;V201M;L997F [‡]	Y109C
D579G [#]	H1054D*	M1101K*	R74W;V201M;Q1268R [‡]	Y109H
D58H	H1054Y	M1101R	R751L [#]	Y109N [#]
D58V	H1079P	M1137R	R75L	Y122C
D614G [#]	H1085P	M1137V	R75Q;L1065P [‡]	Y1381H
D651H	H1085R	M1157I	R75Q;N1088D [‡]	Y161C
D651N	H1197L	M1210K	R75Q;S549N [‡]	Y161D
D806G	H1375N	M1354T	R765S	Y161S [#]
D828G	H1375P [#]	M150K	R766K	Y301C
D891G	H1375R	M150R	R792G [#]	Y517C
D924N [#]	H139L	M152L	R792Q	Y563N*
D979A	H139R	M152V [#]	R810G	Y569C
D979V [#]	H139Y	M265R [#]	R851L	Y569H
D985H	H146R	M348K	R933G [#]	Y577F
D985Y	H147del	M394L	S1045Y	Y84H
D993A	H147P	M469V	S108F	Y89C
D993G	H199Q	M498I	S1118F	Y913C
D993Y	H199R	M595V	S1141N	Y913S
deltaM1140	H199Y	M952I [#]		Y919C
E1104K	H609L	M952T [#]		
E1104V	H609R	M961L		
E1123del	H620P	N1088D		
E1126K	H620Q	N1195T		
	H939R [#]	N1303I		
		N1303K [†]		
		N186K		
		N187K		
		N287K		
		N287Y		

Existem pessoas com FQ que possuem duas mutações raras, não *F508del CFTR*, não listadas na Tabela 4. Desde que não possuam duas mutações de Classe I (nula) (mutações que se sabe que não produzem a proteína CFTR) (ver secção 4.1), é possível que respondam ao tratamento. Nestes casos, Alyftrek pode ser considerado quando o médico achar que os potenciais benefícios superam os potenciais riscos e sob vigilância médica rigorosa.

O diagnóstico individual de FQ deverá basear-se em diretrizes de diagnóstico e em critérios clínicos, uma vez que existe uma variabilidade considerável no fenótipo de doentes que possuem o mesmo genótipo.

* Mutações suportadas por dados clínicos.

Tabela 4: Mutações *CFTR* identificadas como tendo resposta ao D-IVA/TEZ/VNZ com base em dados clínicos e/ou *in vitro*

[†] Mutações *splice* não canônicas onde a eficácia foi extrapolada de dados clínicos de outros moduladores da *CFTR*, porque estas mutações não são sensíveis ao ensaio de FRT.

[‡] Mutações complexas/compostas em que um único alelo do gene *CFTR* apresenta mutações múltiplas; estas existem independentemente da presença de mutações no outro alelo.

[¶] N1303K é extrapolada de dados clínicos do IVA/TEZ/ELX em associação com o IVA e suportado por dados de ensaio no epitélio brônquico humano (*Human Bronchial Epithelial* - HBE).

[#] As mutações são extrapoladas dos dados de FRT com TEZ/IVA ou IVA em monoterapia, nos quais uma resposta positiva é indicativa de uma resposta clínica.

[§] Prevê-se que a R334W tenha resposta por extrapolação dos dados clínicos provenientes da literatura publicada sobre IVA/TEZ/ELX.

As mutações não anotadas estão incluídas com base no ensaio de FRT com D-IVA/TEZ/VNZ, no qual uma resposta positiva é indicativa de uma resposta clínica.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos sobre o cloreto no suor

No estudo 121-102 (pessoas com FQ heterozigóticas para uma mutação *F508del* e *CFTR* que prevê a ausência de produção de uma proteína *CFTR* ou de uma proteína *CFTR* que não transporta cloreto e que não responde a outros moduladores da *CFTR* (IVA e TEZ/IVA) *in vitro*), a diferença entre tratamentos de D-IVA/TEZ/VNZ em comparação com o IVA/TEZ/ELX para a alteração absoluta média no SwCl desde o início do estudo até à semana 24 foi de -8,4 mmol/l (IC 95%: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

No estudo 121-103 (pessoas com FQ homozigóticas para a mutação *F508del*, heterozigóticas para a mutação *F508del* e uma mutação de regulação ou uma mutação de função residual ou, pelo menos, uma mutação com resposta ao IVA/TEZ/ELX sem uma mutação *F508del*), a diferença entre tratamentos de D-IVA/TEZ/VNZ em comparação com o IVA/TEZ/ELX para a alteração absoluta média no SwCl desde o início do estudo até à semana 24 foi de -2,8 mmol/l (IC 95%: -4,7; -0,9; $P = 0,0034$).

No estudo 121-105, coorte B1 (pessoas com FQ entre os 6 e menos de 12 anos de idade com, pelo menos, uma mutação com resposta ao IVA/TEZ/ELX), a alteração absoluta média no SwCl desde o início do estudo até à semana 24 foi de -8,6 mmol/l (IC 95%: -11,0; -6,3).

Efeitos cardiovasculares

Efeito no intervalo QT

Não houve um prolongamento do intervalo QT/QTc numa extensão clinicamente relevante em indivíduos saudáveis, com exposições correspondentes a 6 vezes em relação àquelas observadas com a dose máxima recomendada de VNZ e com doses até 3 vezes a dose máxima recomendada de TEZ e de D-IVA.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de D-IVA/TEZ/VNZ em pessoas com FQ, com idade igual ou superior a 12 anos, foi avaliada em dois estudos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com IVA/TEZ/ELX (estudos 121-102 e 121-103). O perfil farmacocinético, de segurança e eficácia de D-IVA/TEZ/VNZ em pessoas com FQ, entre os 6 e menos de 12 anos de idade, é suportado por evidência de estudos de D-IVA/TEZ/VNZ em pessoas com FQ, com idade igual ou superior a 12 anos (estudos 121-102 e 121-103), e por dados adicionais de um estudo de fase 3, sem ocultação (estudo 121-105, coorte B1).

O estudo 121-102 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com IVA/TEZ/ELX, de 52 semanas, em pessoas com FQ, heterozigóticas para a mutação *F508del* e uma mutação *CFTR* que prevê ausência de produção de uma proteína CFTR ou de uma proteína CFTR que não transporta cloreto e que não responde a outros moduladores da CFTR (IVA e TEZ/IVA) *in vitro*. Um total de 398 pessoas com FQ, com idade igual ou superior a 12 anos, receberam IVA/TEZ/ELX durante um período de introdução de 4 semanas e foram depois aleatorizadas para receber D-IVA/TEZ/VNZ ou IVA/TEZ/ELX durante o período de tratamento de 52 semanas. A idade média era de 30,8 anos (intervalo: 12,2 anos; 71,6 anos; 14,3% com menos de 18 anos de idade) e 41% eram do sexo feminino e 59% eram do sexo masculino. Após o período de introdução de 4 semanas, o ppVEF₁ médio no início do estudo era de 67,1 pontos percentuais (intervalo: 28,0; 108,6), a pontuação média no Questionário da Fibrose Quística Reviso – Domínio Respiratório (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised - Respiratory Domain* [CFQ-R RD]) no início do estudo era de 84,4 (intervalo: 22,2; 100) e a SwCl média no início do estudo era de 53,9 mmol/l (intervalo: 10,0 mmol/l, 113,5 mmol/l).

O estudo 121-103 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com IVA/TEZ/ELX, de 52 semanas, em pessoas com FQ, com um dos seguintes genótipos: homozigóticos para a mutação *F508del*, heterozigóticos para a mutação *F508del* e uma mutação de regulação ou uma mutação de função residual ou, pelo menos, uma mutação com resposta ao IVA/TEZ/ELX sem uma mutação *F508del*. Um total de 573 pessoas com FQ, com idade igual ou superior a 12 anos, receberam IVA/TEZ/ELX durante um período de introdução de 4 semanas e foram depois aleatorizadas para receber D-IVA/TEZ/VNZ ou IVA/TEZ/ELX durante o período de tratamento de 52 semanas. A idade média era de 33,7 anos (intervalo: 12,2 anos; 71,2 anos; 13,8% com menos de 18 anos de idade) e 48,9% eram do sexo feminino e 51,1% eram do sexo masculino. Após o período de introdução de 4 semanas, o ppVEF₁ médio no início do estudo era de 66,8 pontos percentuais (intervalo: 36,4; 112,5), a pontuação média do CFQ-R RD no início do estudo era de 85,7 (intervalo: 27,8; 100) e a SwCl média no início do estudo era de 42,8 mmol/l (intervalo: 10,0 mmol/l, 113,3 mmol/l).

Em ambos os estudos, o parâmetro de avaliação primário avaliou a não inferioridade da alteração absoluta média do ppVEF₁ desde o início do estudo até à semana 24. O parâmetro de avaliação secundário chave avaliou a superioridade da alteração absoluta média do SwCl desde o início do estudo até à semana 24.

Ver a Tabela 5 para obter um resumo dos resultados da eficácia chave dos estudos 121-102 e 121-103.

Tabela 5: Análises da eficácia do estudo 121-102 e estudo 121-103					
Análise*	Estatística	Estudo 121-102		Estudo 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Primária					
ppVEF ₁ no início do estudo (pontos percentuais)	Média (DP)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Alteração absoluta do ppVEF ₁ desde o início do estudo até à semana 24 (pontos percentuais)	n	187	193	268	276
	Média dos mínimos quadrados (MQ) (EP)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Diferença da média dos MQ, IC 95%	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	Valor de p (unilateral) para a não inferioridade†	< 0,0001		< 0,0001	

Tabela 5: Análises da eficácia do estudo 121-102 e estudo 121-103					
Análise*	Estatística	Estudo 121-102		Estudo 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Secundária chave					
SwCl no início do estudo (mmol/l)	Média (DP)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Alteração absoluta do SwCL desde o início do estudo até à semana 24 (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Média dos MQ (EP)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Diferença da média dos MQ, IC 95%	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	Valor de p (bilateral)	< 0,0001		0,0034	
Outras secundárias §					
Número de exacerbações pulmonares até à semana 52	Número de acontecimentos	67	90	86	79
	Taxa de acontecimentos por ano	0,32	0,42	0,29	0,26
	Diferença entre as taxas, IC 95%	-0,10 (-0,24; 0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Alteração absoluta na pontuação no CFQ-R RD desde o início do estudo até à semana 24 (pontos)	n	186	192	268	270
	Média dos MQ (EP)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Diferença da média dos MQ, IC 95%	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppVEF1: Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; IC: intervalo de confiança; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; CFQ-R RD: Questionário da Fibrose Quística Revisto – Domínio Respiratório (Cystic Fibrosis Questionnaire - Respiratory Domain); SwCl: cloreto no suor (Sweat Chloride) Nota: As análises basearam-se no conjunto de análise completa (CAC). O CAC foi definido como todos os indivíduos aleatorizados que apresentam a mutação desejada no alelo de CFTR e que receberam, pelo menos, 1 dose do tratamento em estudo. * Efetuou-se um período de introdução de 4 semanas com IVA/TEZ/ELX para estabelecer um valor inicial em tratamento. † A margem de não inferioridade pré-especificada foi de -3,0 pontos percentuais. § Não controlado em termos de multiplicidade.					

Nos estudos 121-102 e 121-103, a alteração absoluta média do ppVEF₁ e a alteração absoluta do cloreto no suor desde o início do estudo até à semana 24 manteve-se até à semana 52.

Estudo 121-105

O estudo 121-105 foi um estudo sem ocultação em pessoas com FQ com, pelo menos, uma mutação com resposta ao IVA/TEZ/ELX. A coorte B1 avaliou a segurança, tolerabilidade e eficácia de D-IVA/TEZ/VNZ num total de 78 pessoas com FQ, entre os 6 e menos de 12 anos de idade (idade média de 9,1 anos [intervalo: 6,2 anos a 12,0 anos], 43,6% do sexo feminino, 56,4% do sexo masculino) durante um período de tratamento de 24 semanas. Na coorte B1, todos os participantes estavam a receber IVA/TEZ/ELX no início do estudo. O ppVEF₁ médio no início do estudo com IVA/TEZ/ELX era de 99,7 pontos percentuais (intervalo: 29,3; 146,0), a pontuação média no CFQ-R RD no início do estudo com IVA/TEZ/ELX era de 84,8 (intervalo: 16,7; 100) e o SwCl médio no início do estudo com IVA/TEZ/ELX era de 40,4 mmol/l (intervalo: 11,5 mmol/l; 109,5 mmol/l).

No estudo 121-105, coorte B1, a segurança e a tolerabilidade eram os parâmetros de avaliação primários. Os parâmetros de avaliação da eficácia incluíram a alteração absoluta do ppVEF₁, a alteração absoluta do SwCl, a alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R e o número de exacerbações pulmonares (PEX) até à semana 24.

Ver a Tabela 6 para obter um resumo dos resultados da eficácia.

Tabela 6: Análises da eficácia, estudo 121-105 (coorte B1)		
Análise	Estatística	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Eficácia secundária		
ppVEF ₁ no início do estudo	Média (DP)	99,7 (15,1)
SwCl no início do estudo	Média (DP)	40,4 (20,9)
Alteração absoluta do ppFEV ₁ desde o início do estudo até à semana 24 (pontos percentuais)	Média dos MQ (IC 95%)	0,0 (-2,0; 1,9)
Alteração absoluta do SwCl desde o início do estudo até à semana 24 (mmol/l)	Média dos MQ (IC 95%)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Alteração absoluta da pontuação no domínio respiratório do CFQ-R desde o início do estudo até à semana 24 (pontos)	Média dos MQ (IC 95%)	3,9 (1,5; 6,3)
Número de exacerbações pulmonares até à semana 24	Taxa de acontecimentos por ano	0,15
IC: intervalo de confiança; ppVEF ₁ : Volume Expiratório Forçado no 1.º segundo previsto em percentagem; DP: desvio padrão; CFQ-R: Questionário da Fibrose Quística – Revisto		

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com D-IVA/TEZ/VNZ em um ou mais subgrupos da população pediátrica na fibrose quística (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do VNZ, TEZ e D-IVA é semelhante entre indivíduos adultos saudáveis e pessoas com FQ. Após o início de uma dose diária única de D-IVA/TEZ/VNZ, as concentrações plasmáticas atingem o estado estacionário no período de 20 dias para o VNZ, no período de 8 dias para o TEZ e no período de 8 dias para o D-IVA.

Após a administração da dose de D-IVA/TEZ/VNZ até atingir o estado estacionário, a taxa de acumulação com base na AUC é de, aproximadamente, 6,09 para o VNZ, 1,92 para o TEZ e 1,74 para o D-IVA. Os parâmetros principais de farmacocinética para o D-IVA/TEZ/VNZ no estado estacionário, em pessoas com FQ, com 12 anos de idade ou mais, estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Parâmetros de farmacocinética médios (DP) do VNZ, TEZ e D-IVA no estado estacionário em pessoas com FQ, com 12 anos de idade ou mais			
Dose	Substância ativa	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)
DP: desvio padrão; C _{max} : concentração máxima observada; AUC _{0-24h} : área sob a curva da concentração <i>versus</i> tempo no estado estacionário.			

Absorção

O VNZ, TEZ e D-IVA são absorvidos com um tempo mediano (intervalo) até à concentração máxima (t_{max}) de, aproximadamente, 7,80 horas (3,70 a 11,9 horas), 1,60 horas (1,40 a 1,70 horas) e 3,7 horas (2,7 a 11,4 horas), respetivamente.

A exposição ao VNZ (AUC) aumenta, aproximadamente, 4 a 6 vezes quando administrado com alimentos que contêm gordura em relação às condições em jejum. A exposição ao D-IVA aumenta, aproximadamente, 3 a 4 vezes quando administrado com alimentos que contêm gordura em relação às condições em jejum, enquanto que os alimentos não têm qualquer efeito clinicamente significativo na exposição ao TEZ (ver secção 4.2).

Distribuição

O VNZ e o D-IVA encontram-se ligados às proteínas do plasma em > 99%, principalmente à albumina e à alfa-1 glicoproteína ácida. O TEZ encontra-se ligado às proteínas do plasma em, aproximadamente, 99%, principalmente à albumina.

Após a administração oral de D-IVA/TEZ/VNZ, o volume de distribuição aparente médio (DP) do VNZ, TEZ e D-IVA foi de 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) e 157 l (47,3), respetivamente. O VNZ, TEZ e D-IVA não se distribuem preferencialmente nos eritrócitos humanos.

Biotransformação

O VNZ é metabolizado extensivamente no ser humano, principalmente pela CYP3A4/5. O VNZ não tem quaisquer metabolitos principais em circulação.

O TEZ é metabolizado extensivamente no ser humano, principalmente pela CYP3A4/5. Após a administração oral de uma dose única de 100 mg de ¹⁴C-TEZ a indivíduos saudáveis do sexo masculino, o M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ foram os três principais metabolitos do TEZ em circulação no ser humano. O M1-TEZ tem uma potência semelhante à do TEZ e é considerado farmacologicamente ativo. O M2-TEZ é muito menos ativo farmacologicamente do que o TEZ ou o M1-TEZ, e o M5-TEZ não é considerado farmacologicamente ativo. Outro metabolito menor em circulação, o M3-TEZ, é formado por glucoronidação direta do TEZ.

O D-IVA é metabolizado principalmente pela CYP3A4/5 para formar os dois metabolitos principais em circulação, o M1-D-IVA e o M6-D-IVA. O M1-D-IVA tem, aproximadamente, um quinto da potência do D-IVA e é considerado farmacologicamente ativo. O M6-D-IVA não é considerado farmacologicamente ativo.

Eliminação

Após a administração oral de D-IVA/TEZ/VNZ, os valores de depuração aparente médios (DP) do VNZ, TEZ e D-IVA foram de 1,18 (0,455) l/h, 0,937 (0,338) l/h e 6,52 (2,77) l/h, respetivamente. As semividas terminais médias (DP) do VNZ, TEZ e D-IVA após a administração dos comprimidos de dose fixa da associação de D-IVA/TEZ/VNZ são de, aproximadamente, 54,0 (10,1) horas, 92,4 (23,1) horas e 17,3 (2,67) horas, respetivamente. Com base na análise farmacocinética da população, as semividas efetivas médias (DP) do VNZ, TEZ e D-IVA após a administração dos comprimidos de dose fixa da associação de D-IVA/TEZ/VNZ, em pessoas com FQ, são de, aproximadamente, 92,8 (30,2) horas, 22,5 (5,85) horas e 19,2 (8,71) horas, respetivamente.

Excreção

Após a administração oral de ¹⁴C-VNZ isoladamente, a maioria da radioatividade (91,6%) foi eliminada nas fezes, primariamente, na forma de metabolitos.

Após a administração oral de ¹⁴C-TEZ isoladamente, a maioria da dose (72%) foi excretada nas fezes (inalterada ou na forma de M2-TEZ) e cerca de 14% foi recuperada na urina (na sua maioria na forma de M2-TEZ), resultando numa recuperação global média de 86% até 26 dias após a administração da dose.

Os dados pré-clínicos indicam que a maioria do ¹⁴C-D-IVA é excretado nas fezes. A maioria dos metabolitos excretados de D-IVA eram M1-D-IVA e M6-D-IVA. Prevê-se que a excreção do D-IVA

no ser humano seja semelhante à do IVA, com base na similaridade da estrutura (isotópologo deuterado) e nos dados não clínicos.

Após a administração oral de ^{14}C -IVA isoladamente, a maioria do IVA (87,8%) foi eliminado nas fezes após conversão metabólica. Houve uma eliminação mínima do IVA e dos seus metabolitos na urina (apenas 6,6% do IVA foi recuperado na urina).

Compromisso hepático

O D-IVA/TEZ/VNZ não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Após uma dose única de D-IVA/TEZ/VNZ, os indivíduos com compromisso hepático moderado tiveram exposições totais ao VNZ aproximadamente 30% inferiores, exposições totais ao TEZ comparáveis e exposições totais ao D-IVA 20% inferiores, em comparação com indivíduos saudáveis com uma demografia correspondente.

Compromisso renal

A excreção urinária do VNZ, TEZ e D-IVA é negligenciável (ver Eliminação).

O VNZ em monoterapia ou em associação com o TEZ e o D-IVA não foi estudado em pessoas com FQ, com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] inferior a 30 ml/min] ou em pessoas com FQ com doença renal em fase terminal. Com base na análise de farmacocinética (PK) da população, as exposições ao VNZ parecem ser semelhantes em doentes com compromisso renal ligeiro (N = 126; TFGe de 60 a menos de 90 ml/min/1,73 m²) e moderado (N = 2; TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²) em relação àqueles com uma função renal normal (N = 580; TFGe de 90 ml/min/1,73 m² ou superior).

Com base na análise de PK da população, a exposição ao TEZ foi semelhante em doentes com compromisso renal ligeiro (N = 172; TFGe de 60 a menos de 90 ml/min/1,73 m²) e com compromisso renal moderado (N = 8; TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²) em relação àqueles com uma função renal normal (N = 637; TFGe de 90 ml/min/1,73 m² ou superior).

Com base na análise de PK da população, a exposição ao D-IVA foi semelhante em doentes com compromisso renal ligeiro (N = 132; TFGe de 60 a menos de 90 ml/min/1,73 m²) e moderado (N = 2; TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²) em relação àqueles com uma função renal normal (N = 577; TFGe de 90 ml/min/1,73 m² ou superior) (ver secção 4.2).

Raça

A raça não teve um efeito clinicamente significativo na exposição ao VNZ, com base na análise PK da população em caucasianos (N = 664) e não caucasianos (N = 44). As raças não caucasianas consistiram em 9 negros ou afro-americanos, 7 asiáticos, 7 com antecedentes multirraciais, 2 índios americanos ou nativos do Alasca, 2 com outros antecedentes étnicos e 17 com raça não recolhida.

Dados de PK da população muito limitados indicam haver uma exposição comparável do TEZ em caucasianos (N = 652) e não caucasianos (N = 8). As raças não caucasianas consistiram em 5 negros ou afro-americanos e 3 nativos do Havai ou de outras ilhas do Pacífico.

A raça não teve um efeito clinicamente significativo na PK do D-IVA em caucasianos (N = 670) e em não caucasianos (N = 41), com base na análise PK da população. As raças não caucasianas consistiram em 18 negros ou afro-americanos, 2 asiáticos, 3 com antecedentes multirraciais, 1 com outros antecedentes étnicos e 17 com raça não recolhida.

Género

Com base na análise PK da população, não existem diferenças clinicamente relevantes nas exposições do VNZ (433 homens em comparação com 275 mulheres), do TEZ e do D-IVA entre homens e mulheres.

Idosos

Os estudos clínicos de D-IVA/TEZ/VNZ incluíram 2 pessoas com FQ, com idade igual ou superior a 65 anos. Este número não é suficiente para determinar se estes respondem de forma diferente em relação às pessoas mais jovens com FQ (ver secções 4.2 e 4.4).

Doentes pediátricos com FQ com 6 a menos de 18 anos de idade

As exposições ao VNZ, TEZ e D-IVA observadas em estudos de fase 3, conforme determinado utilizando uma análise de PK da população, estão apresentadas por grupo etário na Tabela 8. As exposições ao VNZ, TEZ e D-IVA naqueles com 6 a menos de 18 anos de idade encontram-se no mesmo intervalo observado em adultos com FQ.

Tabela 8: Exposições médias (DP) ao vanzacaftor, tezacaftor e deutivacaftor por grupo etário						
Grupo etário	Peso	Dose	VNZ AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	TEZ AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC _{0-24h, ss} (µg·h/ml)	D-IVA AUC _{0-24h} (µg·h/ml)
6 a < 12 anos	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg qd/ TEZ 60 mg qd/ D-IVA 150 mg qd	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 a < 18 anos	- (N = 66)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 anos	- (N = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
DP: desvio padrão; AUC _{0-24h} : área sob a curva da concentração versus tempo no estado estacionário; qd: uma vez por dia.						

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Vanzacaftor

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Fertilidade e gravidez

O VNZ não foi teratogénico no rato com 10 mg/kg/dia e com 40 mg/kg/dia no coelho (aproximadamente 30 e 22 vezes, respetivamente, a dose máxima recomendada no ser humano (*maximum recommended human dose* - MRHD) com base nas AUCs do VNZ).

O VNZ não teve quaisquer efeitos na fertilidade e no desenvolvimento embrionário precoce no rato, com doses orais até 12,5 mg/kg/dia nos machos e 10 mg/kg/dia nas fêmeas (aproximadamente, 19 vezes a MRHD para os machos e 30 vezes para as fêmeas, com base na AUC do vanzacaftor). Observou-se transferência placentária do VNZ em ratos fêmea gestantes.

Tezacaftor

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Observou-se transferência placentária do TEZ em ratos fêmea gestantes.

Estudos de toxicidade juvenil em ratos expostos entre o 7.º e o 35.º dia pós-natal (DPN 7-35) revelaram mortalidade e morbidade, mesmo com doses baixas. Os achados estavam relacionados com a dose e foram, geralmente, mais graves quando a administração da dose de tezacaftor foi iniciada mais cedo no período pós-natal. A exposição em ratos nos DPN 21-49 não revelou toxicidade com a dose mais elevada, que era, aproximadamente, duas vezes superior à exposição prevista no ser humano. O tezacaftor e o seu metabolito, M1-TEZ, são substratos da glicoproteína-P. Níveis mais baixos de atividade da glicoproteína-P no cérebro de ratos mais jovens resultou em níveis mais elevados de tezacaftor e de M1-TEZ no cérebro. É provável que estes achados não sejam relevantes para a população pediátrica indicada com idade igual ou superior a 6 anos, para os quais os níveis de expressão da glicoproteína-P são equivalentes aos níveis observados nos adultos.

Fertilidade e gravidez

O TEZ não teve quaisquer efeitos na fertilidade e no desenvolvimento embrionário precoce no rato, com doses orais até 200 mg/kg/dia nos machos e 100 mg/kg/dia nas fêmeas (aproximadamente, 3 vezes a MRHD para os machos e 3 vezes para as fêmeas, com base na AUC do tezacaftor).

Deutivacaftor

O D-IVA é um isotópologo deuterado do IVA, com uma ponte entre os seus perfis de toxicidade, estabelecida num estudo de toxicidade no rato de 13 semanas. Não foram realizados estudos de toxicidade adicionais para o D-IVA, uma vez que os dados de toxicidade dos estudos com IVA são considerados suficientes para demonstrar o perfil de toxicidade do D-IVA.

Quanto ao IVA, os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Fertilidade e gravidez (IVA)

O NOAEL para os dados de fertilidade foi de 100 mg/kg/dia (8 vezes a MRHD com base na soma das AUC do IVA e dos seus metabolitos) em ratos macho e de 100 mg/kg/dia (5 vezes a MRHD com base na soma das AUC do IVA e dos seus metabolitos) em ratos fêmea.

No estudo pré- e pós-natal, o IVA diminuiu os índices de sobrevivência e de aleitamento e causou uma redução nos pesos corporais das crias. O NOAEL referente à viabilidade e ao crescimento da descendência proporciona um nível de exposição de, aproximadamente, 5 vezes a exposição sistémica ao IVA e aos seus metabolitos em seres humanos adultos, com a MRHD. Observou-se transferência placentária do IVA em ratos e coelhos fêmeas gestantes.

Animais jovens

Observaram-se cataratas em ratos jovens aos quais foi administrada uma dose de IVA desde o dia 7.º ao dia 35 pós-parto, com níveis de dose de 10 mg/kg/dia e superior (0,3 vezes a MRHD, com base na exposição sistémica do IVA e dos seus metabolitos). Esta observação não foi observada em fetos provenientes de ratos fêmea tratados com IVA do 7.º ao dia 17 de gestação, em crias de ratos expostas ao IVA, até um certo ponto, através da ingestão de leite até ao 20.º dia pós-parto, em ratos com 7 semanas de idade, nem em cães com 3,5 a 5 meses de idade tratados com IVA. A potencial relevância destas observações para a espécie humana é desconhecida (ver secção 4.4)

Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

Os estudos de toxicidade de dose repetida da associação em ratos, com a coadministração de VNZ, TEZ e D-IVA para avaliar o potencial para toxicidade aditiva e/ou sinérgica não produziram quaisquer toxicidades ou interações inesperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Croscarmellose sódica (E468)
Hipromelose (E464)
Acetato succinato de hipromelose
Estearato de magnésio (E470b)
Celulose microcristalina (E460(i))
Laurilsulfato de sódio (E487)

Revestimento por película do comprimido

Carmim (E120)
Laca de alumínio de azul brilhante FCF (E133)
Hidroxipropil celulose (E463)
Hipromelose (E464)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos revestidos por película

3 anos

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister termoformado que consiste numa película laminada de PCTFE (policlorotrifluoroetileno) em película de PVC (cloreto de polivinilo) e selado com uma tampa de folha de alumínio para blister.

Apresentações

Deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg comprimidos revestidos por película

Alyftrek Embalagem de 56 comprimidos (4 blisters em folha de alumínio, cada um com 14 comprimidos)

Deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg comprimidos revestidos por película

Alyftrek Embalagem de 84 comprimidos (4 blisters em folha de alumínio, cada um com 21 comprimidos)

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 30 de junho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Reino Unido

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES) (VX24-121-107): De modo a caracterizar, de forma mais aprofundada, a eficácia e a segurança do deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor no tratamento da fibrose quística em pessoas com idade igual ou superior a 6 anos, que têm pelo menos uma mutação que não seja de classe I no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (<i>CFTR</i>), incluindo pessoas que possuem duas mutações não <i>F508del</i> (p. ex., <i>N1303K</i> , <i>splice</i> não canônicas e mutações suportadas por dados de FRT), o titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo não intervencional com base em dados de um registo de doentes, de acordo com um protocolo acordado.	CSR final Dezembro de 2030

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos revestidos por película
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 125 mg de deutivacaftor, 50 mg de tezacaftor e vanzacaftor cálcico di-hidratado equivalente a 10 mg de vanzacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

56 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Engolir os comprimidos inteiros.

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Tomar dois comprimidos uma vez por dia

Abrir

Inserir a aba abaixo para fechar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1943/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS EM FOLHA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos revestidos por película
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de deutivacaftor, 20 mg de tezacaftor e vanzacaftor cálcico di-hidratado equivalente a 4 mg de vanzacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

84 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Engolir os comprimidos inteiros.

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Tomar três comprimidos uma vez por dia

Abrir

Inserir a aba abaixo para fechar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1943/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS EM FOLHA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos revestidos por película
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos revestidos por película
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Alyftrek e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Alyftrek
3. Como tomar Alyftrek
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Alyftrek
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Alyftrek e para que é utilizado

Alyftrek é um comprimido que contém três substâncias ativas: deutivacaftor, tezacaftor e vanzacaftor.

Alyftrek é para pessoas com idade igual ou superior a 6 anos que têm FQ, com pelo menos uma **mutação** no gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* [gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística]), que apresenta resposta a Alyftrek. A fibrose quística (FQ) é uma afeção hereditária na qual os pulmões e o aparelho digestivo podem ficar bloqueados com um muco espesso e viscoso. Alyftrek destina-se a ser um tratamento a longo prazo.

Alyftrek atua sobre uma proteína chamada CFTR. Esta proteína encontra-se danificada em algumas pessoas com FQ, se tiverem uma mutação no gene *CFTR*. O vanzacaftor e o tezacaftor aumentam a quantidade de proteína CFTR na superfície celular, enquanto que o deutivacaftor faz com que a proteína funcione melhor.

Alyftrek ajuda a sua respiração ao melhorar a sua função pulmonar. Também poderá notar que não adoece com tanta frequência ou que é mais fácil ganhar peso.

2. O que precisa de saber antes de tomar Alyftrek

Não tome Alyftrek

- **se tem alergia** ao deutivacaftor, tezacaftor, vanzacaftor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Fale com o seu médico e não tome os comprimidos, se isto se aplicar a si.

Advertências e precauções

- **Foi observada lesão do fígado e agravamento da função do fígado em pessoas com e sem doença do fígado**, em alguns doentes a tomar ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, um medicamento que tem os mesmos componentes ou ingredientes semelhantes a Alyftrek. O agravamento da função do fígado pode ser grave e poderá exigir um transplante.
- **Fale com o seu médico se tiver problemas de fígado**, ou se já os tiver tido anteriormente.

O seu médico fará algumas **análises ao sangue para verificar o estado do seu fígado**, antes e durante o tratamento com Alyftrek, especialmente se as suas análises ao sangue mostraram uma elevação das enzimas do fígado no passado. O aumento das enzimas do fígado no sangue são frequentes em doentes com FQ e naqueles que estejam a tomar Alyftrek.

Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sinais de problemas de fígado. Estes estão listados na secção 4.

- Foram comunicadas depressão e ansiedade em doentes enquanto estavam a tomar Alyftrek. **Fale com o seu médico de imediato se você (ou alguém que esteja a tomar este medicamento) apresentar qualquer um dos seguintes sintomas, os quais poderão ser sinais de depressão ou outras perturbações psiquiátricas:** tristeza ou alteração de humor, ansiedade, sentimentos associados a desconforto emocional ou pensamentos relacionados com fazer mal a si próprio ou matar-se, dificuldade em dormir e/ou comportamento anormal (ver secção 4).
- **Fale com o seu médico se tiver problemas de rins**, ou se já os teve no passado.
- **Se tiver duas mutações de Classe I** (mutações que se sabe que não produzem a proteína CFTR), não deve tomar Alyftrek, já que não é esperado que responda a este medicamento.
- **Fale com o seu médico** antes de iniciar o tratamento com Alyftrek se recebeu **um transplante de órgãos**.
- **Fale com o seu médico se tomou outro medicamento com tezacaftor ou ivacaftor antes e tiver parado temporariamente ou permanentemente devido a efeitos indesejáveis**. O seu médico poderá querer vê-lo com uma maior frequência.
- **Fale com o seu médico se estiver a utilizar contraceptivos hormonais** (métodos de contraceção) – por exemplo, mulheres que estejam a utilizar a pílula contraceptiva. Isto poderá significar que é mais provável que tenha uma erupção na pele enquanto estiver a tomar Alyftrek. Fale com o seu médico se desenvolver uma erupção na pele, enquanto estiver a tomar Alyftrek.
- **O seu médico poderá efetuar exames aos seus olhos**, antes e durante o tratamento com Alyftrek. Uma névoa no cristalino do olho (cataratas), sem qualquer efeito sobre a visão, ocorreu em algumas crianças e adolescentes a receberem ivacaftor, que é semelhante ao deutivacaftor, uma das substâncias ativas de Alyftrek.

Crianças com menos de 6 anos de idade

Não administre este medicamento a crianças com menos de 6 anos de idade, pois desconhece-se se Alyftrek é seguro e eficaz neste grupo etário.

Outros medicamentos e Alyftrek

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem afetar o modo como Alyftrek atua ou poderão aumentar a probabilidade de ter efeitos indesejáveis. Em particular, informe o seu médico se tomar qualquer um dos medicamentos listados abaixo. O seu médico poderá alterar a dose de um destes medicamentos se tomar qualquer um dos seguintes.

- **Medicamentos antifúngicos** (utilizados para o tratamento de infecções fúngicas). Estes incluem o fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol e voriconazol.
- **Medicamentos antibióticos** (utilizados para o tratamento de infecções bacterianas). Estes incluem a claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina e telitromicina.
- **Medicamentos para a epilepsia** (utilizados para o tratamento de crises epiléticas ou ataques epiléticos). Estes incluem a carbamazepina, fenobarbital e fenitoína.
- **Medicamentos à base de plantas.** Estes incluem o hipericão (*Hypericum perforatum*).
- **Imunossuppressores** (utilizados após o transplante de órgãos). Estes incluem a ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus.
- **Glicosídeos cardíacos** (utilizados para o tratamento de algumas doenças cardíacas). Estes incluem a digoxina.
- **Medicamentos anticoagulantes** (utilizados para prevenir a formação de coágulos de sangue). Estes incluem a varfarina.
- **Medicamentos para a diabetes.** Estes incluem a glimepirida e a glipizida.
- **Medicamentos para baixar a tensão arterial.** Estes incluem o verapamil.

Alyftrek com alimentos e bebidas

Evite alimentos ou bebidas que contenham toranja durante o tratamento, pois estes poderão aumentar os efeitos indesejáveis de Alyftrek ao aumentar a quantidade de Alyftrek no seu corpo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, **consulte o seu médico** antes de tomar este medicamento.

- **Gravidez:** O seu médico irá ajudá-la a decidir o que é melhor para si e para a sua criança.
- **Amamentação:** O tezacaftor foi detetado em bebés amamentados. Não existe informação suficiente para determinar se o vanzacaftor ou o deutivacaftor passam para o leite materno; contudo, o ivacaftor foi detetado em bebés amamentados. O seu médico irá ter em consideração o benefício da amamentação para o seu bebé e o benefício do tratamento para si, de modo a ajudá-la a decidir se quer deixar de amamentar ou se quer parar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alyftrek podem fazer com que sinta tonturas. No caso de sentir tonturas, não conduza, não ande de bicicleta nem utilize máquinas, a menos que não esteja afetado.

Alyftrek contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Alyftrek

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Alyftrek comprimidos apresentam-se em duas dosagens diferentes. O seu médico determinará a dose correta para si.

Dose recomendada para pessoas com idade igual ou superior a 6 anos:

Peso	Dose por dia	Dosagem do comprimido
Menos de 40 kg	Três comprimidos redondos, uma vez por dia	deutivacaftor 50 mg/ tezacaftor 20 mg/ vanzacaftor 4 mg
40 kg ou mais	Dois comprimidos em forma de cápsula, uma vez por dia	deutivacaftor 125 mg/ tezacaftor 50 mg/ vanzacaftor 10 mg

Tome Alyftrek comprimidos com alimentos que contêm gordura. As refeições ou lanches que contêm gordura incluem aqueles que são preparados com manteiga ou com óleos ou aqueles que contêm ovos. Outros alimentos que contêm gordura são:

- Queijo, leite gordo, produtos lácteos à base de leite gordo, iogurtes, chocolate
- Carnes, peixes gordos
- Pera abacate, húmus, produtos à base de soja (tofu)
- Frutos secos, barras ou bebidas nutritivas que contêm gordura

Evite alimentos e bebidas que contêm toranja enquanto estiver a tomar Alyftrek. Ver Alyftrek com alimentos e bebidas na secção 2 para obter mais informações.

Engula os comprimidos inteiros. Não mastigue, esmague ou parta os comprimidos antes de engolir.

Faça a toma, aproximadamente, à mesma hora todos os dias. Os comprimidos são para utilização por via oral.

Tem de continuar a utilizar todos os seus outros medicamentos, a menos que o seu médico lhe diga para parar.

Se tem problemas de fígado moderados, este medicamento não é recomendado, mas o seu médico irá decidir se é adequado para si tomar este medicamento.

Se tem problemas de fígado graves, não deve tomar este medicamento. Ver também *Advertências e precauções* na secção 2.

Se tomar mais Alyftrek do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico para se aconselhar. Se possível, leve consigo o seu medicamento e este folheto. Poderá ter efeitos indesejáveis, incluindo aqueles mencionados na secção 4 abaixo.

Caso se tenha esquecido de tomar Alyftrek

No caso de se ter esquecido de tomar uma dose, calcule quanto tempo passou desde a dose que não tomou.

- Se tiverem decorrido **menos de 6 horas** desde a dose que não tomou, tome os comprimidos esquecidos assim que possível. Depois retome o seu esquema habitual.
- Se tiverem decorrido **mais de 6 horas** desde a dose que não tomou, a dose esquecida não deve ser tomada e o esquema original deve ser continuado no dia seguinte.

Não tome uma dose a dobrar para compensar quaisquer comprimidos que não tomou.

Se parar de tomar Alyftrek

O seu médico informá-lo-á durante quanto tempo terá de continuar a tomar Alyftrek. É importante tomar este medicamento regularmente. Não faça alterações a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Possíveis sinais de problemas de fígado

O aumento das enzimas do fígado no sangue são frequentes em pessoas com FQ e naqueles a tomar Alyftrek. Estes poderão ser sinais de problemas de fígado:

- Dor ou desconforto na parte superior direita do estômago (zona abdominal)
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
- Perda de apetite
- Náuseas ou vômitos
- Urina escura

Depressão. Os sinais de depressão incluem tristeza ou alteração de humor, ansiedade, sentimentos associados a desconforto emocional.

Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes sintomas.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Aumento das enzimas do fígado (sinais de stresse no fígado)
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Dor de barriga (abdominal)
- Nariz entupido (congestão nasal)
- Infecção das vias respiratórias superiores (nariz e garganta)
- Gripe
- Vermelhidão ou dor de garganta (dor orofaríngea)
- Tonturas
- Bactérias na expetoração

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Depressão
- Erupção na pele
- Aumento da creatina fosfocinase (sinal de degradação dos músculos) observada nas análises ao sangue
- Ansiedade
- Corrimento nasal (rinite)
- Dor de ouvidos
- Desconforto nos ouvidos
- Vermelhidão da garganta (eritema faríngeo)
- Zumbido nos ouvidos (acufeno)
- Aumento do fluxo de sangue para o tímpano, o que pode causar vermelhidão e inflamação (hiperemia da membrana timpânica)
- Problemas com os nervos no ouvido interno que pode afetar a audição e o equilíbrio (distúrbio vestibular)
- Problemas nos seios nasais (congestão sinusal)
- Náuseas (sentir-se enjoado)
- Massa na mama (nódulos na mama)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Inflamação da mama
- Ouvido entupido (congestão do ouvido)
- Aumento das mamas nos homens (ginecomastia)
- Problemas nos mamilos
- Dores nos mamilos

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Alyftrek

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Alyftrek

- As substâncias ativas são o deutivacaftor, o tezacaftor e o vanzacaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de deutivacaftor, 20 mg de tezacaftor e vanzacaftor cálcico di-hidratado equivalente a 4 mg de vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 125 mg de deutivacaftor, 50 mg de tezacaftor e vanzacaftor cálcico di-hidratado equivalente a 10 mg de vanzacaftor.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: croscarmelose sódica (E468), hipromelose (E464), acetato succinato de hipromelose, estearato de magnésio (E470b), celulose microcristalina (E460(i)) e laurilsulfato de sódio (E487).
- Revestimento por película do comprimido: carmim (E120), laca de alumínio de azul brilhante FCF (E133), hidroxipropil celulose (E463), hipromelose (E464), óxido de ferro vermelho (E172), talco (E553b) e dióxido de titânio (E171).

Ver o fim da secção 2 para obter informações importantes sobre o conteúdo de Alyftrek.

Qual o aspeto de Alyftrek e conteúdo da embalagem

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos roxos, redondos, com a impressão “V4” num dos lados e lisos no outro.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos roxos, em forma de cápsula, com a impressão “V10” num dos lados e lisos no outro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Reino Unido

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.