

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

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 37,5 mg de ivacaftor, 25 mg de tezacaftor y 50 mg de elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de ivacaftor, 50 mg de tezacaftor y 100 mg de elexacaftor.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido oblongo de color naranja claro con la impresión “T50” en una cara y liso en la otra (dimensiones 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido oblongo de color naranja con la impresión “T100” en una cara y liso en la otra (dimensiones 7,9 mm x 15,5 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kaftrio está indicado en una pauta de administración combinada con ivacaftor para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad o mayores con al menos una mutación *F508del* en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de la FQ deben prescribir Kaftrio. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado para confirmar la presencia de al menos una mutación *F508del*, con un ensayo de genotipificación (ver sección 5.1).

Posología

Los pacientes adultos y pediátricos de 6 años o mayores deben ser tratados según la Tabla 1.

Edad/Peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
6 a <12 años, <30 kg	Dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor cada uno	Un comprimido de 75 mg de ivacaftor
6 a <12 años, ≥30 kg	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor cada uno	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
≥12 años	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor cada uno	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor

La dosis de la mañana y la dosis de la noche se deben tomar con un intervalo de 12 horas aproximadamente y con alimentos que contengan grasas (ver Forma de administración).

Dosis olvidadas

Si han transcurrido 6 horas o menos desde la dosis olvidada de la mañana o de la noche, el paciente se debe tomar la dosis olvidada lo antes posible y continuar con la pauta original.

Si han transcurrido más de 6 horas desde:

- la dosis olvidada de la mañana, el paciente se debe tomar la dosis olvidada lo antes posible y no debe tomar la dosis de la noche. Se debe tomar la siguiente dosis programada de la mañana a la hora habitual;
- la dosis olvidada de la noche, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Se debe tomar la siguiente dosis programada de la mañana a la hora habitual.

Las dosis de la mañana y de la noche no se deben tomar al mismo tiempo.

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 y claritromicina), la dosis se debe reducir conforme a la Tabla 2 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Inhibidores moderados de CYP3A				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
Dosis de la mañana	Dos comprimidos de IVA/TEZ/ELX	Un comprimido de IVA	Dos comprimidos de IVA/TEZ/ELX	Un comprimido de IVA
Dosis de la noche[†]	Ninguna dosis			
* Continúe la administración con dos comprimidos de IVA/TEZ/ELX y un comprimido de IVA en días alternos.				
[†] La dosis de la noche del comprimido de IVA no se debe tomar.				
Inhibidores potentes de CYP3A				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4[‡]
Dosis de la mañana	Dos comprimidos de IVA/TEZ/ELX	Ninguna dosis	Ninguna dosis	Dos comprimidos de IVA/TEZ/ELX
Dosis de la noche[†]	Ninguna dosis			
[‡] Continúe la administración con dos comprimidos de IVA/TEZ/ELX dos veces a la semana, a intervalos de aproximadamente 3 a 4 días.				
[†] La dosis de la noche del comprimido de IVA no se debe tomar.				

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en esta población de pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada, solo se debe considerar el uso de Kaftrio cuando haya una necesidad médica clara y los beneficios esperados superen los riesgos. Si se utiliza, se debe utilizar con precaución a una dosis reducida (ver la Tabla 3).

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), pero se espera que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con Kaftrio.

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) (ver la Tabla 3) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Tabla 3: Recomendación de uso en pacientes con insuficiencia hepática			
	Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)*	Grave (Child-Pugh Clase C)
Mañana	No es necesario ajustar la dosis (dos comprimidos de IVA/TEZ/ELX)	No se recomienda el uso* Si se utiliza, se debe alternar cada día entre dos comprimidos de IVA/TEZ/ELX y un comprimido de IVA/TEZ/ELX	No se debe utilizar
Noche	No es necesario ajustar la dosis (un comprimido de IVA)	Ningún comprimido de IVA	No se debe utilizar
* Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada, solo se debe considerar el uso de IVA/TEZ/ELX cuando haya una necesidad médica clara y los beneficios esperados superen los riesgos.			

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con 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 Kaftrio en combinación con ivacaftor en niños menores de 6 años.

No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía oral. Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros. Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tomarlos.

Los comprimidos de Kaftrio 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 con Kaftrio (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**

Aumento de las aminotransferasas y daño hepático

En un paciente con cirrosis e hipertensión portal, se ha notificado insuficiencia hepática que ha llevado a un trasplante mientras recibía ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor (IVA/TEZ/ELX) en combinación con ivacaftor. IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente (p. ej., cirrosis, hipertensión portal) 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).

Es frecuente el aumento de las aminotransferasas en los pacientes con FQ, y se ha observado en algunos pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA. En pacientes que toman IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, estos aumentos se han asociado a veces con aumentos concomitantes de la bilirrubina total. Se recomienda evaluar las aminotransferasas (ALAT y ASAT) y 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 aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente. En el caso de ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN, se debe interrumpir la administración y los pacientes deben ser controlados estrechamente mediante pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada, solo se debe considerar el uso de IVA/TEZ/ELX cuando haya una necesidad médica clara y los beneficios esperados superen los riesgos. Si se utiliza, se debe utilizar con precaución a una dosis reducida (ver la Tabla 3).

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

Insuficiencia renal

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

Pacientes después de un trasplante de órganos

IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA 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. Ver sección 4.5 para las interacciones con los inmunosupresores de uso frecuente.

Acontecimientos de exantema

La incidencia de acontecimientos de exantema 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 exantema. En las pacientes que tomen anticonceptivos hormonales y presenten exantema, se debe considerar la interrupción del tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA y anticonceptivos hormonales. Tras remitir el exantema, se debe considerar si es adecuado reanudar IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA sin los

anticonceptivos hormonales. Si el exantema no reaparece, se puede considerar la reanudación de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8).

Población de edad avanzada

Los estudios clínicos de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores 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 en combinación con ivacaftor e ivacaftor en monoterapia (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Interacciones con otros medicamentos

Inductores de CYP3A

La exposición a IVA disminuye significativamente y se espera que las exposiciones a ELX y TEZ disminuyan con el uso concomitante de inductores de CYP3A, pudiendo dar lugar a una posible pérdida de la eficacia de IVA/TEZ/ELX y de IVA; por lo tanto, no se recomienda la administración junto con inductores potentes de CYP3A (ver sección 4.5).

Inhibidores de CYP3A

Las exposiciones a ELX, TEZ e IVA aumentan cuando se administran junto con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Se debe ajustar la dosis de IVA/TEZ/ELX y de IVA cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver sección 4.5 y la Tabla 2 en la sección 4.2).

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con pautas que contienen 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. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA (ver sección 5.3).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) 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 ELX, TEZ y/o IVA

Inductores de CYP3A

ELX, TEZ e IVA son sustratos de CYP3A (IVA es un sustrato sensible de CYP3A). El uso concomitante de inductores potentes de CYP3A puede reducir las exposiciones y, por lo tanto, reducir la eficacia de IVA/TEZ/ELX. La administración conjunta de IVA con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó significativamente el área bajo la curva (AUC) de IVA en un 89 %. Asimismo, se espera que disminuyan las exposiciones a ELX y TEZ durante la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A; por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A (ver sección 4.4).

Ejemplos de inductores potentes de CYP3A:

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

Inhibidores de CYP3A

La administración conjunta con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó el AUC de ELX en 2,8 veces y el AUC de TEZ entre 4,0 y 4,5 veces. Cuando se administró junto con itraconazol y ketoconazol, aumentó el AUC de IVA en 15,6 veces y 8,5 veces, respectivamente. Se debe reducir la dosis de IVA/TEZ/ELX y de IVA si se administran junto con inhibidores potentes de CYP3A (ver la Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.4).

Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A:

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

Las simulaciones indicaron que la administración conjunta con los inhibidores moderados de CYP3A fluconazol, eritromicina y verapamilo puede aumentar el AUC de ELX y TEZ entre 1,9 y 2,3 veces aproximadamente. La administración conjunta con fluconazol aumentó el AUC de IVA en 2,9 veces. Se debe reducir la dosis de IVA/TEZ/ELX y de IVA si se administran junto con inhibidores moderados de CYP3A (ver la Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.4).

Ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A:

- fluconazol
- eritromicina

La administración conjunta con zumo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben de forma moderada CYP3A, puede aumentar la exposición de ELX, TEZ y de IVA. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con IVA/TEZ/ELX e IVA (ver sección 4.2).

Capacidad de interacción con los transportadores

Los estudios *in vitro* mostraron que ELX es un sustrato de los transportadores del flujo de salida, la glicoproteína p (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), pero no es un sustrato de OATP1B1 u OATP1B3. Debido a su alta permeabilidad intrínseca y a la baja probabilidad de que se excrete de forma intacta, no se espera que el uso concomitante de inhibidores de P-gp y BCRP afecte significativamente a la exposición a ELX.

Los estudios *in vitro* mostraron que TEZ es un sustrato del transportador de captación, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), y de los transportadores del flujo de salida, la P-gp y la BCRP. TEZ no es un sustrato de OATP1B3. Debido a su alta permeabilidad intrínseca y a la baja probabilidad de que se excrete de forma intacta, no se espera que el uso concomitante de inhibidores de OATP1B1, P-gp o BCRP afecte significativamente a la exposición a TEZ. Sin embargo, la exposición a M2-TEZ (un metabolito de TEZ) puede aumentar con los inhibidores de la P-gp. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se utilicen inhibidores de la P-gp (p. ej., ciclosporina) junto con IVA/TEZ/ELX.

Los estudios *in vitro* mostraron que IVA no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 o P-gp. IVA y sus metabolitos son sustratos de BCRP *in vitro*. Debido a su alta permeabilidad intrínseca y a la baja probabilidad de que se excrete de forma intacta, no se espera que la administración conjunta de inhibidores de BCRP altere la exposición de IVA y de M1-IVA ni tampoco se espera que cualquier posible cambio en las exposiciones de M6-IVA sea clínicamente relevante.

Medicamentos a los que afectan ELX, TEZ y/o IVA

Sustratos de CYP2C9

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

Capacidad de interacción con los transportadores

La administración conjunta de IVA o de TEZ/IVA con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, aumentó el AUC de digoxina en 1,3 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de la P-gp por IVA. La administración de IVA/TEZ/ELX e IVA puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos sensibles de la P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Cuando se utilice junto con digoxina u otros sustratos de la P-gp con estrecho índice terapéutico, como ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus, se debe utilizar con precaución y se debe controlar adecuadamente a los pacientes.

ELX y M23-ELX inhiben la captación por OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA aumentó el AUC de pitavastatina, un sustrato de OATP1B1, en 1,2 veces. La administración conjunta con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA puede aumentar las exposiciones de los medicamentos que son sustratos de estos transportadores, como las estatinas, gliburida, nateglinida y repaglinida. Cuando se utiliza de forma concomitante con sustratos de OATP1B1 u OATP1B3, se debe utilizar con precaución y se debe controlar adecuadamente a los pacientes. La bilirrubina es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. En el estudio 445-102, se observaron ligeros aumentos de la bilirrubina total media (cambio de hasta 4,0 $\mu\text{mol/l}$ desde el valor basal). Este hallazgo es coherente con la inhibición *in vitro* de los transportadores de bilirrubina, OATP1B1 y OATP1B3, por ELX y M23-ELX.

ELX e IVA son inhibidores de BCRP. La administración conjunta de IVA/TEZ/ELX e IVA puede aumentar las exposiciones de los medicamentos que son sustratos de BCRP, como rosuvastatina. Cuando se utiliza de forma concomitante con sustratos de BCRP, se debe controlar adecuadamente a los pacientes.

Anticonceptivos hormonales

Se ha estudiado IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA con etinilestradiol/levonorgestrel, y se observó que no tenía un efecto clínico significativo en la exposición al anticonceptivo oral. No se espera que IVA/TEZ/ELX e IVA 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 ELX, TEZ o IVA en mujeres embarazadas. Los estudios 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 IVA/TEZ/ELX durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ELX, TEZ, IVA o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles en animales muestran que ELX, TEZ e IVA se excretan en la leche de las ratas hembra en periodo de lactancia (ver sección 5.3). 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 ELX, TEZ e IVA en la fertilidad en seres humanos. TEZ no afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra a

exposiciones clínicamente relevantes. ELX e IVA afectaron a la fertilidad de las ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña. Se han comunicado casos de mareos en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, TEZ/IVA en combinación con IVA, así como con IVA (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten 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 experimentadas por los pacientes de 12 años o mayores que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA fueron cefalea (17,3 %), diarrea (12,9 %) e infección de las vías respiratorias altas (11,9 %).

Se notificaron reacciones adversas graves de exantema en 3 (1,5 %) pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, en comparación con 1 (0,5 %) en el grupo de placebo.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas observadas con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, TEZ/IVA en combinación con IVA e IVA en monoterapia. Las reacciones adversas se enumeran conforme a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas		
Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas*, nasofaringitis	muy frecuentes
	Rinitis*, gripe*	frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia*	frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*, mareos*	muy frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído, molestia en el oído, acúfenos, hiperemia de la membrana timpánica, trastorno vestibular	frecuentes
	Taponamiento del oído	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor bucofaringeo, congestión nasal*	muy frecuentes
	Rinorrea*, congestión de los senos paranasales, eritema faríngeo, respiración anómala*	frecuentes
	Sibilancias*	poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea*, dolor abdominal*	muy frecuentes
	Náuseas, dolor abdominal alto*, flatulencia*	frecuentes
Trastornos hepato biliares	Aumento de las transaminasas	muy frecuentes

Tabla 4: Reacciones adversas		
Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
	Alanina aminotransferasa elevada* , aspartato aminotransferasa elevada*	frecuentes
	Daño hepático†	frecuencia no conocida
	Aumentos de la bilirrubina total†	frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema*	muy frecuentes
	Acné* , prurito*	frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Bulto en la mama	frecuentes
	Inflamación de la mama, ginecomastia, trastorno del pezón, dolor de pezón	poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Bacterias en el esputo	muy frecuentes
	Creatina fosfoquinasa en sangre elevada*	frecuentes
	Presión arterial elevada*	poco frecuentes

* Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA.
† Daño hepático (aumentos de ALAT y ASAT y de bilirrubina total) notificado a partir de datos poscomercialización de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA. Esto también incluyó la insuficiencia hepática que llevó al trasplante en un paciente con cirrosis preexistente e hipertensión portal. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los datos de seguridad procedentes de los siguientes estudios fueron coherentes con los datos de seguridad observados en el estudio 445-102.

- Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con medicamento activo de 4 semanas de duración en 107 pacientes (estudio 445-103).
- Un estudio abierto de 192 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia (estudio 445-105) en los pacientes que pasaron de los estudios 445-102 y 445-103, con un análisis provisional realizado en 506 pacientes en la semana 96.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con medicamento activo de 8 semanas de duración en 258 pacientes (estudio 445-104).
- Un estudio abierto de 24 semanas de duración (estudio 445-106) en 66 pacientes de 6 a menos de 12 años.
- Un estudio aleatorizado y controlado con placebo de 24 semanas de duración (estudio 445-116) en 121 pacientes de 6 a menos de 12 años.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aumento de las aminotransferasas

En el estudio 445-102, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 1,5 %, 2,5 % y 7,9 % en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX y del 1,0 %, 1,5 % y 5,5 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de reacciones adversas de aumento de las aminotransferasas fue del 10,9 % en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX y del 4,0 % en los pacientes tratados con placebo.

Se han notificado casos de interrupción del tratamiento después de la comercialización debido al aumento de las transaminasas (ver sección 4.4).

Acontecimientos de exantema

En el estudio 445-102, la incidencia de acontecimientos de exantema (p. ej., exantema, exantema prurítico) fue del 10,9 % en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX y del 6,5 % en los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos de exantema fueron, por lo general, de intensidad leve o moderada. La incidencia de acontecimientos de exantema según el sexo de los pacientes fue del 5,8 % en hombres y del 16,3 % en mujeres en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX, y del 4,8 % en hombres y del 8,3 % en mujeres en los pacientes tratados con placebo. En los pacientes tratados con

IVA/TEZ/ELX, la incidencia de acontecimientos de exantema fue del 20,5 % en las mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales y del 13,6 % en las mujeres que no tomaban anticonceptivos hormonales (ver sección 4.4).

Creatina fosfoquinasa elevada

En el estudio 445-102, la incidencia de creatina fosfoquinasa máxima >5 veces el LSN fue del 10,4 % en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX y del 5,0 % en los pacientes tratados con placebo. Los aumentos de creatina fosfoquinasa observados fueron, por lo general, transitorios y asintomáticos y, en muchos casos, iban precedidos de ejercicio. Ningún paciente tratado con IVA/TEZ/ELX suspendió el tratamiento por un aumento de la creatina fosfoquinasa.

Presión arterial elevada

En el estudio 445-102, el aumento máximo de presión arterial sistólica y diastólica media desde el valor basal fue de 3,5 mmHg y 1,9 mmHg, respectivamente, para los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX (valor basal: 113 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica) y de 0,9 mmHg y 0,5 mmHg, respectivamente, para los pacientes tratados con placebo (valor basal: 114 mmHg de sistólica y 70 mmHg de diastólica).

La proporción de pacientes con presión arterial sistólica >140 mmHg o presión arterial diastólica >90 mmHg en al menos dos ocasiones fue del 5,0 % y 3,0 % en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX, respectivamente, en comparación con el 3,5 % y el 3,5 % en los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

Población pediátrica

Se evaluaron los datos de seguridad de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en los estudios 102, 103, 104 y 106 en 138 pacientes de entre 6 años y menores de 18 años. El perfil de seguridad es, por lo general, coherente entre los adolescentes y los pacientes adultos.

Durante el estudio 445-106 en pacientes de 6 a menos de 12 años, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 0,0 %, 1,5 % y 10,6 %, respectivamente. Ningún paciente tratado con IVA/TEZ/ELX presentó un aumento de las aminotransferasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >2 veces el LSN ni interrumpió el tratamiento debido al aumento de las aminotransferasas (ver sección 4.4).

Otras poblaciones especiales

A excepción de las diferencias entre sexos en cuanto al exantema, el perfil de seguridad de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA fue, por lo general, similar entre todos los subgrupos de pacientes, incluido el análisis por edad, porcentaje predicho de volumen espiratorio forzado en un segundo (ppVEF₁) basal y 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 con IVA/TEZ/ELX. 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: R07AX32

Mecanismo de acción

ELX 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 F508del-CFTR para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas por separado. IVA potencia la probabilidad de apertura (activación) del canal de la proteína CFTR en la superficie celular.

El efecto combinado de ELX, TEZ e IVA es un aumento de la cantidad y la función de F508del-CFTR en la superficie celular, lo que produce un aumento de la actividad de CFTR medida según el transporte de cloruro mediado por CFTR. Con respecto a las variantes CFTR no *F508del* en el segundo alelo, no está claro si la combinación de ELX, TEZ e IVA también aumenta la cantidad de estas variantes CFTR mutado en la superficie celular y potencia la probabilidad de apertura (o activación) de su canal, ni en qué medida lo hace.

Efectos farmacodinámicos

Efectos en el cloruro del sudor

En el estudio 445-102 (pacientes con una mutación *F508del* en un alelo y una mutación en el segundo alelo que predice una falta de producción de proteína CFTR o la producción de una proteína CFTR que no transporta cloruro y no responde a otros moduladores de CFTR [IVA y TEZ/IVA] *in vitro*), se observó una reducción del cloruro en el sudor desde el valor basal en la semana 4, que se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 24 semanas. La diferencia del tratamiento de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en comparación con el placebo en el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de $-41,8$ mmol/l (IC del 95 %: $-44,4$; $-39,3$; $p < 0,0001$).

En el estudio 445-103 (pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*), la diferencia del tratamiento de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en comparación con TEZ/IVA en combinación con IVA en el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal en la semana 4 fue de $-45,1$ mmol/l (IC del 95 %: $-50,1$; $-40,1$; $p < 0,0001$).

En el estudio 445-104 (pacientes heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación en el segundo alelo con un defecto de apertura del canal o actividad residual de CFTR), el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 8 en el grupo de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA fue de $-22,3$ mmol/l (IC del 95 %: $-24,5$, $-20,2$; $p < 0,0001$). La diferencia del tratamiento de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en comparación con el grupo de control (grupo de IVA o grupo de TEZ/IVA en combinación con IVA) fue de $-23,1$ mmol/l (IC del 95 %: $-26,1$, $-20,1$; $p < 0,0001$).

En el estudio 445-106 (pacientes de 6 a menos de 12 años homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de función mínima), el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal ($n = 62$) hasta la semana 24 ($n = 60$) fue de $-60,9$ mmol/l (IC del 95 %: $-63,7$; $-58,2$)*. El cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 12 ($n = 59$) fue de $-58,6$ mmol/l (IC del 95 %: $-61,1$; $-56,1$).

*No todos los participantes incluidos en los análisis tenían datos disponibles para todas las visitas de seguimiento, especialmente a partir de la semana 16. La recogida de datos en la semana 24 se vio dificultada por la pandemia de COVID-19. Los datos de la semana 12 se vieron menos afectados por la pandemia.

En el estudio 445-116 (pacientes de 6 a menos de 12 años heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de función mínima), el tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA dio lugar a una disminución del cloruro en el sudor hasta la semana 24 en comparación con el placebo. La media de mínimos cuadrados de la diferencia entre tratamientos para el grupo de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA frente a placebo para el cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de $-51,2$ mmol/l (IC del 95 %: $-55,3$; $-47,1$; p nominal $<0,0001$).

Efectos cardiovasculares

Efecto en el intervalo QT

Con dosis de hasta 2 veces la dosis máxima recomendada de ELX y 3 veces la dosis máxima recomendada de TEZ e IVA, no se produjo una prolongación clínicamente relevante del intervalo QT/QTc en los sujetos sanos.

Frecuencia cardiaca

En el estudio 445-102, se observó una reducción media de la frecuencia cardiaca de 3,7 a 5,8 latidos por minuto (lpm) desde el valor basal (76 lpm) en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado la eficacia de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en pacientes con FQ en tres estudios de fase III. Los pacientes incluidos en estos estudios eran homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de función mínima (MF, por sus siglas en inglés), un defecto de apertura del canal o actividad residual de CFTR en el segundo alelo. No se han evaluado clínicamente todos los heterocigóticos para *F508del* con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA.

El estudio 445-102 fue un estudio de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes que presentaban la mutación *F508del* en un alelo y una mutación MF en el segundo alelo.

Los pacientes con FQ elegibles para este estudio debían tener mutaciones de clase I que predecían la ausencia de producción de proteína CFTR (incluidas las mutaciones sin sentido, las mutaciones de empalme canónico y las mutaciones de desplazamiento de marco de inserción/eliminación tanto pequeñas [≤ 3 nucleótidos] y no pequeñas [> 3 nucleótidos]), o mutaciones de cambio de sentido que hacen que la proteína CFTR no transporte el cloruro y no responda a IVA ni a TEZ/IVA *in vitro*. Los alelos más frecuentes con función mínima evaluados en el estudio fueron *G542X*, *W1282X*, *R553X* y *R1162X*; *621+1G* \rightarrow T, *1717-1G* \rightarrow A y *1898+1G* \rightarrow A; *3659delC* y *394delTT*; *CFTRdele2,3*; y *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* y *R560T*. Un total de 403 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 26,2 años) fueron aleatorizados y recibieron un placebo o IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA. Los pacientes tenían un ppVEF₁ en la selección de entre un 40 y un 90 %. El ppVEF₁ medio basal fue del 61,4 % (intervalo: 32,3 % a 97,1 %).

El estudio 445-103 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con medicamento activo, de 4 semanas de duración en pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*. Un total de 107 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 28,4 años) recibieron TEZ/IVA en combinación con IVA durante un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas y, a continuación, fueron aleatorizados y recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA o TEZ/IVA en combinación con IVA durante un periodo de tratamiento doble ciego de 4 semanas. Los pacientes tenían un ppVEF₁ en la selección de entre un 40 a un 90 %. El ppVEF₁ medio basal, tras el periodo de preinclusión fue del 60,9 % (intervalo: 35,0 %, 89,0 %).

El estudio 445-104 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con medicamento activo, de 8 semanas de duración en pacientes heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de apertura (activación) del canal o de actividad residual de CFTR (RF) en el segundo alelo. Un total de 258 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 37,7 años) recibieron IVA (F/apertura) o TEZ/IVA en combinación con IVA (F/RF) durante un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas y, a continuación, fueron aleatorizados y recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA o

continuaron recibiendo el tratamiento modulador de CFTR que recibían durante el periodo de preinclusión. Los pacientes con el genotipo F/R117H recibieron IVA durante el periodo de preinclusión. El ppVEF₁ medio basal, tras el periodo de preinclusión, fue del 67,6 % (intervalo: 29,7 %, 113,5 %).

El estudio 445-106 fue un estudio abierto de 24 semanas de duración en 66 pacientes de 6 a menos de 12 años (edad media basal: 9,3 años) homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de función mínima. Los pacientes con un peso basal <30 kg recibieron dos comprimidos de 37,5 mg de IVA/25 mg de TEZ/50 mg de ELX por la mañana y un comprimido de 75 mg de IVA por la noche. Los pacientes con un peso basal ≥30 kg recibieron dos comprimidos de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ/100 mg de ELX por la mañana y un comprimido de 150 mg de IVA por la noche. En la selección los pacientes tenían un ppVEF₁ ≥40 % (ppVEF₁ medio basal del 88,8 % [intervalo: 39,0 %, 127,1 %]) y pesaban ≥15 kg.

El estudio 445-116 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración en pacientes de 6 a menos de 12 años (edad media basal: 9,2 años) heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de función mínima. Un total de 121 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA. Los pacientes que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA con un peso basal <30 kg recibieron dos comprimidos de 37,5 mg de IVA/25 mg de TEZ/50 mg de ELX por la mañana y un comprimido de 75 mg de IVA por la noche. Los pacientes con un peso basal ≥30 kg recibieron dos comprimidos de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ/100 mg de ELX por la mañana y un comprimido de 150 mg de IVA por la noche. En la selección, los pacientes tenían un ppVEF₁ ≥70 % (ppVEF₁ medio basal del 89,3 % [intervalo: 44,6 %, 121,8 %]), un resultado de LCI_{2,5} ≥7,5 (LCI_{2,5} medio basal de 10,01 [intervalo: 6,91, 18,36]) y pesaban ≥15 kg.

Los pacientes de estos estudios continuaron tomando sus tratamientos para la FQ (p. ej., broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa alfa y solución salina hipertónica), pero suspendieron los tratamientos moduladores de CFTR previos, excepto los medicamentos del estudio. Los pacientes tenían un diagnóstico confirmado de FQ.

Se excluyó a los pacientes que presentaban infección pulmonar con microorganismos como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, entre otros, asociados a un deterioro más rápido del estado pulmonar, o a los pacientes con una prueba de función hepática anómala en la selección (ALAT, ASAT, FA o GGT ≥3 veces el LSN o bilirrubina total ≥2 veces el LSN). Los pacientes de los estudios 445-102 y 445-103 fueron elegibles para pasar a un estudio de extensión abierta de 96 semanas de duración (estudio 445-105). Los pacientes de los estudios 445-104, 445-106 y 445-116 fueron elegibles para pasar a otros estudios de extensión abierta.

Estudio 445-102

En el estudio 445-102, la variable primaria fue el cambio absoluto medio en el ppVEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24. El tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, en comparación con placebo, dio lugar a una mejoría estadísticamente significativa en el ppVEF₁ de 14,3 puntos porcentuales (IC del 95 %: 12,7; 15,8; *p* <0,0001) (Tabla 5). La mejoría media en el ppVEF₁ se observó en la primera evaluación el día 15 y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 24 semanas. Se observaron mejorías en el ppVEF₁ independientemente de la edad, el ppVEF₁ basal, el sexo y la región geográfica.

Un total de 18 pacientes que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA presentaron un ppVEF₁ <40 puntos porcentuales en el valor basal. La seguridad y la eficacia en este subgrupo fueron coherentes con las observadas en la población global. La diferencia media del tratamiento de los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en comparación con los tratados con placebo en cuanto al cambio absoluto en el ppVEF₁ hasta la semana 24 en este subgrupo fue de 18,4 puntos porcentuales (IC del 95 %: 11,5; 25,3).

Ver la Tabla 5 para un resumen de las variables primaria y secundarias clave.

Tabla 5: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-102)			
Análisis	Estadística	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 200
Primaria			
ppVEF ₁ basal	Media (DE)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos porcentuales)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>p</i> <0,0001 13,9 (0,6)
Secundarias clave			
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal en la semana 4 (puntos porcentuales)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> <0,0001 13,5 (0,6)
Número de exacerbaciones pulmonares desde el valor basal hasta la semana 24*	Número de acontecimientos (tasa de acontecimientos al año [†]) Cociente de tasas (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	113 (0,98) NP NP	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> <0,0001
Cloruro en el sudor basal (mmol/l)	Media (DE)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Cambio absoluto en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 (mmol/l)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> <0,0001 -42,2 (0,9)
Cambio absoluto en el cloruro en el sudor desde el valor basal en la semana 4 (mmol/l)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> <0,0001 -41,2 (1,0)
Puntuación basal del dominio respiratorio de CFQ-R (puntos)	Media (DE)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> <0,0001 17,5 (1,0)
Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal en la semana 4 (puntos)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> <0,0001 18,1 (1,1)
IMC basal (kg/m ²)	Media (DE)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Tabla 5: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-102)			
Análisis	Estadística	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 200
Cambio absoluto en el IMC desde el valor basal en la semana 24 (kg/m ²)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> <0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppVEF₁: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; EE: error estándar; NP: no procede; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado; IMC: índice de masa corporal.</p> <p>* Se definió “exacerbación pulmonar” como un cambio en el tratamiento antibiótico (IV, inhalado u oral) debido a 4 o más de los 12 signos/síntomas senopulmonares previamente especificados.</p> <p>† La estimación de la tasa de acontecimientos al año se calculó utilizando 48 semanas al año.</p>			

Estudio 445-103

En el estudio 445-103, la variable primaria fue el cambio absoluto medio en el ppVEF₁ desde el valor basal en la semana 4 del periodo de tratamiento doble ciego. El tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, en comparación con TEZ/IVA en combinación con IVA, produjo una mejoría estadísticamente significativa en el ppVEF₁ de 10,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 7,4; 12,6; *p* <0,0001) (Tabla 6). Se observaron mejorías en el ppVEF₁ independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF₁ basal y la región geográfica. No se observaron diferencias entre estas poblaciones.

Ver la Tabla 6 para un resumen de las variables primaria y secundarias clave en la población global del ensayo.

En un análisis *post hoc* de pacientes con uso reciente del modulador de CFTR (N = 66) y sin uso reciente del modulador de CFTR (N = 41), se observó una mejoría en el ppVEF₁ de 7,8 puntos porcentuales (IC del 95 %: 4,8; 10,8) y 13,2 puntos porcentuales (IC del 95 %: 8,5; 17,9), respectivamente.

Tabla 6: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-103)			
Análisis*	Estadística	TEZ/IVA en combinación con IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 55
Primaria			
ppVEF ₁ basal	Media (DE)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal en la semana 4 (puntos porcentuales)	Diferencia del trat. (IC del 95 %)	NP	10,0 (7,4; 12,6)
	Valor <i>p</i>	NP	<i>p</i> < 0,0001
	Cambio intragrupal (EE)	0,4 (0,9)	10,4 (0,9)
Secundarias clave			
Cloruro en el sudor basal (mmol/l)	Media (DE)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal en la semana 4 (mmol/l)	Diferencia del trat. (IC del 95 %)	NP	-45,1 (-50,1; -40,1)
	Valor <i>p</i>	NP	<i>p</i> < 0,0001
	Cambio intragrupal (EE)	1,7 (1,8)	-43,4 (1,7)
Puntuación basal del dominio respiratorio de CFQ-R (puntos)	Media (DE)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal en la semana 4 (puntos)	Diferencia del trat. (IC del 95 %)	NP	17,4 (11,8; 23,0)
	Valor <i>p</i>	NP	<i>p</i> < 0,0001
	Cambio intragrupal (EE)	-1,4 (2,0)	16,0 (2,0)
ppVEF ₁ : porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; EE: error estándar; NP: no procede; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado.			
* El valor basal para las variables primaria y secundarias clave se define como el final del periodo de preinclusión de 4 semanas de TEZ/IVA en combinación con IVA.			

Estudio 445-104

En el estudio 445-104 la variable primaria fue el cambio intragrupal absoluto medio en el ppVEF₁ desde el valor basal hasta la semana 8 para el grupo de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA. El tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA produjo una mejoría estadísticamente significativa en el ppVEF₁ desde el valor basal de 3,7 puntos porcentuales (IC del 95 %: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (ver Tabla 7). Se observaron mejorías globales en el ppVEF₁ independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF₁ basal, la región geográfica y los grupos de genotipos (F/apertura o F/RF).

Ver la Tabla 7 para un resumen de las variables primaria y secundarias en la población global del ensayo.

En un análisis de subgrupos de pacientes con el genotipo F/apertura, la diferencia del tratamiento de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA (N = 50) en comparación con IVA (N = 45) en el cambio absoluto medio en el ppVEF₁ fue de 5,8 puntos porcentuales (IC del 95 %: 3,5; 8,0). En un análisis de subgrupos de pacientes con el genotipo F/RF, la diferencia del tratamiento de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA (N = 82) en comparación con TEZ/IVA en combinación con IVA (N = 81) en el cambio absoluto medio en el ppVEF₁ fue de 2,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 0,5; 3,4). Los resultados de los subgrupos de genotipos F/apertura y F/RF en cuanto a la mejoría en el cloruro en el sudor y la puntuación del dominio respiratorio en el CFQ-R fueron coherentes con los resultados globales.

Tabla 7: Análisis de las variables primaria y secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-104)			
Análisis*	Estadística	Grupo de control† N = 126	IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 132
Primaria			
ppVEF ₁ basal	Media (DE)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal hasta la semana 8 (puntos porcentuales)	Cambio intragrupal (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	0,2 (-0,7; 1,1) NP	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> <0,0001
Secundarias clave y otras			
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal hasta la semana 8 en comparación con el grupo de control (puntos porcentuales)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	NP NP	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> <0,0001
Cloruro en el sudor basal (mmol/l)	Media (DE)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 8 (mmol/l)	Cambio intragrupal (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	0,7 (-1,4; 2,8) NP	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>p</i> <0,0001
Cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 8 en comparación con el grupo de control (mmol/l)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	NP NP	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> <0,0001
Puntuación basal del dominio respiratorio de CFQ-R (puntos)	Media (DE)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 8 (puntos)	Cambio intragrupal (IC del 95 %)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 8 (puntos) en comparación con el grupo de control	Diferencia del trat. (IC del 95 %)	NP	8,7 (5,3; 12,1)
ppVEF ₁ : porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; NP: no procede; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado. * El valor basal para las variables primaria y secundarias se define como el final del periodo de preinclusión de 4 semanas con IVA o TEZ/IVA en combinación con IVA. † Grupo de IVA o grupo de TEZ/IVA en combinación con IVA.			

Estudio 445-105

Se está realizando actualmente un estudio de extensión abierto, de 192 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en pacientes que pasaron de los estudios 445-102 y 445-103. En este estudio de extensión abierto todos los pacientes recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA. Para los pacientes que pasaron de los estudios 445-102 (N = 399) y 445-103 (N = 107), se realizó un análisis provisional de eficacia tras completar 96 semanas en el estudio 445-105.

En el estudio 445-105, los pacientes de los grupos de control de los estudios originales mostraron mejorías en las variables de eficacia acordes con las observadas en los sujetos que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en los estudios originales. Los pacientes de los grupos de control, así como los pacientes que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en los estudios originales, mostraron mejorías sostenidas. Las variables secundarias de eficacia se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Análisis de las variables secundarias de eficacia en el periodo de extensión de 96 semanas del estudio 445-105 (sujetos con F/MF y F/F)

Análisis	Estadística	Semana 96 del periodo de extensión del estudio 445-105*			
		Placebo en 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX en 445-102 N = 196	TEZ/IVA en 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX en 445-103 N = 55
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal [†] (puntos porcentuales)	n Media de MC IC del 95 %	161 15,2 (13,6; 16,7)	169 14,3 (12,7; 15,8)	45 12,4 (9,6; 15,1)	45 11,5 (8,8; 14,2)
Cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal [†] (mmol/l)	n Media de MC IC del 95 %	157 -48,6 (-51,3; -45,8)	166 -45,8 (-48,5; -43,0)	42 -48,3 (-53,7; -42,8)	45 -49,7 (-55,0; -44,4)
Número de exac. pulm. durante el periodo de eficacia de la triple combinación (TC) acumulado [‡]	Número de acontecimientos tasa de acontecimientos estimada al año (IC del 95 %)	253 0,21 (0,17; 0,26)		53 0,21 (0,14; 0,30)	
Cambio absoluto en el IMC desde el valor basal [†] (kg/m ²)	n Media de MC IC del 95 %	177 1,87 (1,61; 2,13)	176 1,58 (1,32; 1,84)	46 1,28 (0,80; 1,76)	49 1,50 (1,03; 1,96)
Cambio absoluto en el peso corporal desde el valor basal [†] (kg)	n Media de MC IC del 95 %	177 6,3 (5,5; 7,1)	176 5,3 (4,5; 6,2)	46 4,4 (3,4; 5,4)	49 5,2 (4,3; 6,2)
Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal [†] (puntos)	n Media de MC IC del 95 %	187 20,1 (17,5; 22,6)	180 21,7 (19,1; 24,2)	49 15,6 (11,0; 20,1)	50 18,0 (13,6; 22,5)

ppVEF₁ = porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; exac. pulm. = exacerbación pulmonar; IMC = índice de masa corporal; CFQ-R = cuestionario de la fibrosis quística revisado; MC = mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza

* La ventana de la semana 96 del periodo de extensión incluyó los datos de la visita de la semana 96, más los datos de las visitas programadas o no programadas que tuvieron lugar después de la semana 96 para los sujetos con datos faltantes en la semana 96

† Basal = Basal en el estudio original

‡ En el caso de los sujetos aleatorizados al grupo IVA/TEZ/ELX, el periodo de eficacia de la TC acumulado incluye los datos de los estudios originales hasta las 96 semanas de tratamiento en el estudio 445-105. En el caso de los sujetos aleatorizados al grupo de placebo o de TEZ/IVA, el periodo de eficacia de la TC acumulado incluye los datos de 96 semanas de tratamiento en el estudio 445-105 únicamente.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 a <12 años

Estudio 445-106

En el estudio 445-106, se evaluó la variable primaria de seguridad y tolerabilidad hasta la semana 24. Las variables secundarias fueron la evaluación de la farmacocinética y la eficacia.

Ver la Tabla 9 para un resumen de las variables secundarias de eficacia.

Tabla 9: Análisis de las variables secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (N = 66) (estudio 445-106)			
Análisis	Media basal (DE)	Cambio absoluto hasta la semana 12 Cambio intragrupal (IC del 95 %)	Cambio absoluto hasta la semana 24 Cambio intragrupal (IC del 95 %)*
ppVEF ₁ (puntos porcentuales)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
Puntuación z del IMC por edad	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30)†	n = 33 0,37 (0,26; 0,48)‡
Puntuación z del peso por edad	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18)†	n = 33 0,25 (0,16; 0,33)‡
Puntuación z de la estatura por edad	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00)†	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01)‡
Número de exacerbaciones pulmonares††	N/P	N/P	n = 66 4 (0,12)§
LCI _{2.5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; ppVEF₁: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado; IMC: índice de masa corporal; N/P: no procede; LCI: índice de aclaramiento pulmonar.

* No todos los participantes incluidos en los análisis tenían datos disponibles para todas las visitas de seguimiento, especialmente a partir de la semana 16. La recogida de datos en la semana 24 se vio dificultada por la pandemia de COVID-19. Los datos de la semana 12 se vieron menos afectados por la pandemia.

† En la evaluación de la semana 12.

‡ En la evaluación de la semana 24.

†† Se definió “exacerbación pulmonar” como un cambio en el tratamiento antibiótico (IV, inhalado u oral) debido a 4 o más de los 12 signos/síntomas senopulmonares previamente especificados.

§ El número de acontecimientos y la estimación de la tasa de acontecimientos al año se calcularon utilizando 48 semanas al año.

Estudio 445-116

En el estudio 445-116, el tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA dio lugar a una mejoría estadísticamente significativa hasta la semana 24 en la variable primaria (LCI_{2.5}). La media de mínimos cuadrados de la diferencia entre tratamientos para el grupo de IVA/TEZ/ELX en

combinación con IVA frente a placebo para el cambio absoluto en el $LCI_{2.5}$ desde el valor basal hasta la semana 24 fue de $-2,26$ (IC del 95 %: $-2,71$; $-1,81$; $p < 0,0001$).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA 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 ELX, de TEZ y de IVA es similar entre los sujetos adultos sanos y los pacientes con FQ. Después de iniciar la administración de ELX y TEZ una vez al día y de IVA dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de ELX, TEZ e IVA alcanzan el estado estacionario en el plazo de 7 días aproximadamente en el caso de ELX, en el plazo de 8 días en el caso de TEZ y en el plazo de 3 a 5 días en el caso de IVA. Tras la administración de IVA/TEZ/ELX hasta alcanzar el estado estacionario, la proporción de acumulación es de aproximadamente 3,6 para ELX, 2,8 para TEZ y 4,7 para IVA. Los parámetros farmacocinéticos clave de ELX, TEZ e IVA en estado estacionario en los pacientes con FQ de 12 años o mayores se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de ELX, TEZ e IVA en estado estacionario en pacientes con FQ de 12 años o mayores			
Dosis	Principio activo	C_{máx} (mcg/ml)	AUC_{0-24h, ee} o AUC_{0-12h, ee} (mcg·h/ml)*
150 mg de IVA cada 12 horas/100 mg de TEZ y 200 mg de ELX una vez al día	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
DE: desviación estándar; C _{máx} : concentración máxima observada; AUC _{ee} : Área Bajo la Curva de concentración plasmática y tiempo en estado estacionario. * AUC _{0-24h} de ELX y TEZ, y AUC _{0-12h} de IVA.			

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de ELX cuando se administra por vía oral con el estómago lleno es aproximadamente del 80 %. ELX se absorbió con una mediana (intervalo) de tiempo hasta la concentración máxima ($t_{máx}$) de aproximadamente 6 horas (4 a 12 horas) mientras que la mediana (intervalo) de $t_{máx}$ de TEZ y de IVA es de aproximadamente 3 horas (2 a 4 horas) y de 4 horas (3 a 6 horas), respectivamente.

La exposición a ELX (AUC) aumenta aproximadamente de 1,9 a 2,5 veces cuando se administra con alimentos que contienen una cantidad moderada de grasas respecto de las condiciones de ayuno. La exposición de IVA aumenta aproximadamente 2,5 a 4 veces cuando se administra con alimentos que contienen grasas respecto de las condiciones de ayuno, mientras que los alimentos no tienen ningún efecto en la exposición de TEZ (ver sección 4.2).

Distribución

Más del 99 % de ELX se fija a las proteínas plasmáticas y aproximadamente el 99 % de TEZ se fija a las proteínas plasmáticas, en ambos casos principalmente a la albúmina. Aproximadamente el 99 % de IVA se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, y también a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la gamma-globulina humana. Después de la administración oral de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, la media (\pm DE) de los volúmenes de distribución aparentes de ELX, de TEZ y de IVA era de 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) y 293 l (89,8), respectivamente. ELX, TEZ e IVA no se distribuyen de forma preferente a los eritrocitos humanos.

Biotransformación

ELX se metaboliza de manera extensa en los seres humanos, principalmente por CYP3A4/5. Tras la administración oral de una dosis única de 200 mg de ^{14}C -ELX a varones sanos, el M23-ELX fue el único metabolito circulante principal. El M23-ELX tiene una potencia similar a ELX y se considera farmacológicamente activo.

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

IVA también se metaboliza de manera extensa en los seres humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que IVA se metaboliza principalmente por CYP3A4/5. El M1-IVA y el M6-IVA son los dos metabolitos principales de IVA en los seres humanos. El M1-IVA tiene aproximadamente una sexta parte de la potencia de IVA y se considera farmacológicamente activo. El M6-IVA no se considera farmacológicamente activo.

El efecto del genotipo heterocigótico de CYP3A4*22 en la exposición a TEZ, IVA y ELX es coherente con el efecto de la administración junto con un inhibidor débil de CYP3A4, lo que no tiene relevancia clínica. No se considera necesario ajustar la dosis de TEZ, IVA o ELX. Se espera que el efecto en los pacientes con genotipo homocigótico de CYP3A4*22 sea más intenso. Sin embargo, no se dispone de datos para dichos pacientes.

Eliminación

Tras la administración de múltiples dosis con el estómago lleno, la media (\pm DE) de los valores de aclaramiento aparente de ELX, TEZ e IVA en estado estacionario fueron de 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h y 10,2 (3,13) l/h, respectivamente. Las medias (DE) de las semividas terminales de ELX, TEZ e IVA tras la administración de los comprimidos combinados en dosis fijas de IVA/TEZ/ELX son aproximadamente de 24,7 (4,87) horas, 60,3 (15,7) horas y 13,1 (2,98) horas, respectivamente. La media (DE) de la semivida eficaz de TEZ tras la administración de los comprimidos combinados en dosis fijas de IVA/TEZ/ELX es de 11,9 (3,79) horas.

Tras la administración oral de ^{14}C -ELX en monoterapia, la mayor parte de ELX (87,3 %) se excretó 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 alterar o como el M2-TEZ) y aproximadamente el 14 % se recuperó en la orina (principalmente como el M2-TEZ), dando lugar a una recuperación global media del 86 % hasta 26 días después de la dosis.

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.

Para ELX, TEZ e IVA, la excreción urinaria del medicamento original sin alterar fue insignificante.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado ELX en monoterapia o en combinación con TEZ e IVA en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15). Tras dosis múltiples de ELX, TEZ e IVA durante 10 días, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron un aumento de aproximadamente el 25 % en el AUC y un aumento del 12 % en la $C_{\text{máx}}$ de ELX, un aumento del 73 % en el AUC y un aumento del 70 % en la $C_{\text{máx}}$ de M23-

ELX, un aumento del 20 % en el AUC y una $C_{m\acute{a}x}$ similar de TEZ, una reducci3n del 22 % en el AUC y una reducci3n del 20 % en la $C_{m\acute{a}x}$ de M1-TEZ, y un aumento de 1,5 veces en el AUC y un aumento del 10 % en la $C_{m\acute{a}x}$ de IVA, en comparaci3n con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. El efecto de la insuficiencia hepática moderada en la exposici3n total (en funci3n de la suma de los valores de ELX y su metabolito M23-ELX) fue un aumento del 36 % en el AUC y un aumento del 24 % en la $C_{m\acute{a}x}$, en comparaci3n con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Tezacaftor e ivacaftor

Tras dosis múltiples de TEZ e IVA durante 10 días, los sujetos con insuficiencia hepática moderada presentaron aproximadamente un aumento del 36 % en el AUC y un aumento del 10 % en la $C_{m\acute{a}x}$ de TEZ, y un aumento de 1,5 veces en el AUC pero una $C_{m\acute{a}x}$ similar de IVA, en comparaci3n con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos.

Ivacaftor

En un estudio con IVA en monoterapia, los sujetos con insuficiencia hepática moderada presentaron una $C_{m\acute{a}x}$ de IVA similar, pero un aumento de aproximadamente 2,0 veces en el $AUC_{0-\infty}$ de IVA, en comparaci3n con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado ELX en monoterapia o en combinaci3n con TEZ e IVA en pacientes con insuficiencia renal grave (filtrado glomerular estimado [FGe] menor de 30 ml/min) o en pacientes con enfermedad renal terminal.

En los estudios farmacocinéticos de ELX, TEZ e IVA realizados en seres humanos, se observ3 una eliminaci3n mínima de ELX, TEZ e IVA en orina (solo el 0,23 %, 13,7 % [0,79 % como medicamento sin alterar] y 6,6 % de la radiactividad total, respectivamente).

En funci3n del análisis de la farmacocinética poblacional, la exposici3n de ELX fue similar en los pacientes con insuficiencia renal leve (N = 75, FGe de 60 a menos de 90 ml/min) en relaci3n con los pacientes con funci3n renal normal (N = 341, FGe de 90 ml/min o mayor).

En un análisis de la farmacocinética poblacional realizado en 817 pacientes que recibieron TEZ en monoterapia o en combinaci3n con IVA en estudios de fase II o de fase III indicaron que la insuficiencia renal leve (N = 172; FGe de 60 a menos de 90 ml/min) y la insuficiencia renal moderada (N = 8; FGe de 30 a menos de 60 ml/min) no afectaron significativamente al aclaramiento de TEZ (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de ELX (244 hombres en comparaci3n con 174 mujeres), TEZ e IVA son similares en hombres y mujeres.

Raza

La raza no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la exposici3n de ELX en funci3n del análisis de la farmacocinética poblacional en pacientes de raza blanca (N = 373) y no blanca (N = 45). Entre los pacientes de raza no blanca había 30 de raza negra o afroamericana, 1 con múltiples 3rdenes raciales y 14 con otros 3rdenes étnicos (no asiáticos).

Hay datos farmacocinéticos muy limitados que indican una exposici3n 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 clínico significativo en la farmacocinética de IVA en pacientes de raza blanca (N = 379) y no blanca (N = 29) en función de un análisis de FC poblacional. Entre los pacientes de raza no blanca había 27 de raza afroamericana y 2 asiáticos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores como para determinar si la respuesta en estos pacientes es diferente a la de los adultos más jóvenes (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica

Las exposiciones de ELX, TEZ e IVA observadas en los estudios de fase III, determinadas mediante un análisis de la farmacocinética poblacional, se presentan por grupo de edad en la Tabla 11. Las exposiciones de ELX, TEZ e IVA en los pacientes de 6 a menos de 18 años están dentro del intervalo observado en los pacientes de 18 años o mayores.

Tabla 11. Exposiciones medias (DE) de ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ e IVA observadas en estado estacionario por grupo de edad y dosis administrada						
Grupo de edad/peso	Dosis	AUC_{0-24h,cc} de ELX (mcg·h/ml)	AUC_{0-24h,cc} de M23-ELX (µg·h/ml)	AUC_{0-24h,cc} de TEZ (mcg·h/ml)	AUC_{0-24h, cc} de M1-TEZ (µg·h/ml)	AUC_{0-12h,cc} de IVA (mcg·h/ml)
Pacientes de 6 a <12 años, <30 kg (N = 36)	75 mg de IVA cada 12 horas/ 50 mg de TEZ al día/ 100 mg de ELX al día	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Pacientes de 6 a <12 años, ≥30 kg (N = 30)	150 mg de IVA cada 12 horas/ 100 mg de TEZ al día/ 200 mg de ELX al día	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pacientes adolescentes (12 a <18 años) (N = 72)	150 mg de IVA cada 12 horas/ 100 mg de TEZ al día/ 200 mg de ELX al día	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Pacientes adultos (≥18 años) (N = 179)	150 mg de IVA cada 12 horas/ 100 mg de TEZ al día/ 200 mg de ELX al día	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

DE: desviación estándar; AUC_{cc}: área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo en estado estacionario.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Elexacaftor

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

La dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) para hallazgos de fertilidad fue de 55 mg/kg/día (2 veces la dosis máxima recomendada en humanos en función de la suma de las AUC de ELX y su metabolito) en ratas macho y de 25 mg/kg/día (4 veces la dosis máxima recomendada en humanos en función de la suma de las AUC de ELX y su metabolito) en ratas hembra. En las ratas, con dosis superiores a la dosis máxima tolerada (DMT), la degeneración y atrofia de los túbulos seminíferos se correlacionan con oligospermia, aspermia y restos celulares en los epidídimos. En los testículos de los perros, se observó degeneración/atrofia bilateral de los túbulos seminíferos mínima o leve en los machos que recibieron 14 mg/kg/día de ELX (15 veces la dosis máxima recomendada en humanos en función de la suma de las AUC de ELX y su metabolito), que no remitió durante el periodo de recuperación, aunque no hubo otras secuelas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

ELX no fue teratogénico en ratas a dosis de 40 mg/kg/día y de 125 mg/kg/día en conejos (aproximadamente 9 y 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente, en función de la suma de las AUC de ELX y su metabolito [en ratas] y el AUC de ELX [en conejos]), con hallazgos de desarrollo limitados a un menor peso corporal fetal medio con una dosis ≥ 25 mg/kg/día.

Se observó transferencia de ELX a través de la placenta 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 de TEZ a través de la placenta 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. Estos hallazgos no son relevantes para la población pediátrica indicada de 6 a 11 años de edad, en quienes los niveles de actividad de la glicoproteína P son equivalentes a los niveles observados en adultos.

Ivacaftor

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

La dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) para hallazgos de fertilidad fue de 100 mg/kg/día (5 veces la dosis máxima recomendada en humanos en función de la suma de las AUC de IVA y sus metabolitos) en las ratas macho y de 100 mg/kg/día (3 veces la dosis máxima recomendada en humanos en función de la suma de las AUC de IVA y sus metabolitos) en las ratas hembra.

En el estudio prenatal y posnatal, IVA disminuyó los índices de supervivencia y lactancia, y produjo una reducción en el peso corporal de las crías. La dosis sin efecto adverso observado para viabilidad y crecimiento de las crías proporciona un nivel de exposición aproximadamente 3 veces la exposición sistémica de IVA y sus metabolitos en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos. Se observó transferencia de IVA a través de la placenta en ratas y conejas preñadas.

Estudios en animales jóvenes

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 a niveles de IVA 0,21 veces la dosis máxima recomendada en humanos según la exposición sistémica a IVA y sus metabolitos. No se ha observado este hallazgo en los fetos de las ratas hembra tratadas con IVA entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías de rata expuestas a IVA a través de la ingesta de la leche materna hasta el día 20 después de nacer, en las ratas de 7 semanas ni en los 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).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros con la administración combinada de ELX, TEZ e IVA para evaluar el potencial de toxicidad aditiva y/o sinérgica no revelaron ninguna toxicidad o interacción inesperada. No se ha evaluado el potencial de toxicidad sinérgica en la reproducción de los machos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hipromelosa (E464)
Succinato acetato de hipromelosa
Lauril sulfato sódico (E487)
Croscarmelosa sódica (E468)
Celulosa microcristalina (E460(i))
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E464)
Celulosa de hidroxipropilo (E463)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

2 años

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Envase de 56 comprimidos (4 tarjetas blíster de 14 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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/001

EU/1/20/1468/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/agosto/2020

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 <http://www.ema.europa.eu>.

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

Nombre y dirección del (de los) 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 Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda del Norte)

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).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 37,5 mg de ivacaftor, 25 mg de tezacaftor y 50 mg de elexacaftor.

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

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Puede empezar a tomar Kaftrio cualquier día de la semana.

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

CAD

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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kaftrio 37,5/25/50 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 QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TARJETA BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 37,5 mg de ivacaftor, 25 mg de tezacaftor y 50 mg de elexacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Puede empezar a tomar Kaftrio cualquier día de la semana.

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

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

CAD

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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

LÁMINA DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 75 mg de ivacaftor, 50 mg de tezacaftor y 100 mg de elexacaftor.

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

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Puede empezar a tomar Kaftrio cualquier día de la semana.

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

CAD

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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kaftrio 75/50/100 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 QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

TARJETA BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 75 mg de ivacaftor, 50 mg de tezacaftor y 100 mg de elexacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Puede empezar a tomar Kaftrio cualquier día de la semana.

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

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

CAD

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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

LÁMINA DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

1. Qué es Kaftrio y para qué se utiliza

Kaftrio contiene tres principios activos: ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor. Este medicamento ayuda a que las células pulmonares funcionen mejor en algunos pacientes con fibrosis quística (FQ). La FQ es una afección hereditaria en la que los pulmones y el aparato digestivo pueden obstruirse con moco espeso y pegajoso.

Kaftrio tomado con ivacaftor es para **pacientes de 6 años o mayores que padecen FQ con al menos una mutación *F508del*** en el gen *CFTR* (*regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística*). Kaftrio está concebido como un tratamiento a largo plazo.

Kaftrio actúa en una proteína llamada CFTR. La proteína está dañada en algunas personas con FQ, si tienen una mutación en el gen *CFTR*.

Kaftrio se toma normalmente con otro medicamento, ivacaftor. Ivacaftor hace que la proteína funcione mejor mientras que tezacaftor y elexacaftor aumentan la cantidad de proteína en la superficie celular.

Kaftrio (tomado junto con ivacaftor) le ayuda en su respiración al mejorar su función pulmonar. 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 Kaftrio

No tome Kaftrio

- **si es alérgico** a ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor 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

- **Consulte a su médico si tiene problemas hepáticos** o los ha tenido anteriormente. Puede ser necesario que su médico le ajuste la dosis.
- Su médico le hará algunos **análisis de sangre para comprobar cómo tiene el hígado** antes y durante el tratamiento con Kaftrio, especialmente si los análisis de sangre mostraron las enzimas hepáticas elevadas en el pasado. Las enzimas hepáticas en la sangre pueden aumentar en los pacientes que reciben Kaftrio.

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

- **Consulte a su médico si tiene problemas renales** o los ha tenido anteriormente.
- **Consulte a su médico** antes de empezar a tomar el tratamiento con Kaftrio si ha recibido **un trasplante de órganos**.
- **Consulte a su médico** si está utilizando anticonceptivos hormonales, por ejemplo, las mujeres que utilizan la píldora anticonceptiva. Puede significar que sea más propensa a presentar una erupción cutánea mientras toma Kaftrio.
- **Su médico le puede realizar exploraciones en los ojos** antes y durante el tratamiento con Kaftrio. En algunos niños y adolescentes que han tomado este tratamiento, se ha producido opacidad del cristalino (cataratas) sin afectar a la visión.

Niños menores de 6 años

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

Otros medicamentos y Kaftrio

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 Kaftrio o pueden aumentar la probabilidad de presentar efectos adversos. En especial, consulte a su médico si toma alguno de los medicamentos que se enumeran a continuación. Su médico puede cambiarle la dosis de uno de los medicamentos si toma algunos de estos.

- **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, everolimus, sirolimus y tacrolimus.
- **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, glipizida, gliburida, nateglinida y repaglinida.
- **Medicamentos para reducir el colesterol en sangre**. Estos incluyen pitavastatina y rosuvastatina.
- **Medicamentos para reducir la tensión arterial**. Estos incluyen verapamilo.

Toma de Kaftrio con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

- **Consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
 - **Embarazo:** podría ser mejor evitar el uso de este medicamento durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir qué es lo mejor para usted y para su hijo.
 - **Lactancia:** se desconoce si ivacaftor, tezacaftor o elexacaftor se excretan en la leche materna. Su médico considerará el beneficio de la lactancia para su niño y el beneficio del tratamiento para usted a fin de ayudarle a decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Kaftrio puede producirle mareos. Si se encuentra mareado, no conduzca, monte en bicicleta o utilice máquinas, a menos que esté seguro de que no le afecta.

Kaftrio contiene sodio

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

3. Cómo tomar Kaftrio

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.

Su médico determinará la dosis correcta para usted.

Kaftrio se toma normalmente con ivacaftor.

Dosis recomendada para pacientes de 6 años o más

Edad	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
6 a <12 años que pesan <30 kg	2 comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor	1 comprimido de 75 mg de ivacaftor
6 a <12 años que pesan ≥30 kg	2 comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	1 comprimido de 150 mg de ivacaftor
≥12 años	2 comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	1 comprimido de 150 mg de ivacaftor

Tome los comprimidos de la mañana y de la noche con un intervalo de unas 12 horas.

Los comprimidos se toman por vía oral.

Tome los comprimidos de Kaftrio y de ivacaftor 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 Kaftrio. Consulte *Toma de Kaftrio 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.

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

Si tiene problemas hepáticos, ya sean moderados o graves, su médico puede reducirle la dosis de sus comprimidos o decidir suspenderle el tratamiento con Kaftrio. Consulte *Advertencias y precauciones* en la sección 2.

Si toma más Kaftrio 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 Kaftrio

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, ya sea la de la mañana o la de la noche, tómese el comprimido o los comprimidos olvidados lo antes posible. Después continúe con su horario habitual.
- Si han transcurrido **más de 6 horas**:
 - Si se olvidó una dosis **de la mañana** de Kaftrio, tómela en cuanto se acuerde. No tome la dosis de ivacaftor de la noche. Tome la siguiente dosis de la mañana a la hora habitual.
 - Si se olvidó una dosis de ivacaftor **de la noche**, no tome la dosis olvidada. Espere al siguiente día y tome la dosis de la mañana de Kaftrio a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar los comprimidos olvidados.

Si interrumpe el tratamiento con Kaftrio

Su médico le indicará durante cuánto tiempo necesita tomar Kaftrio. 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

Daño hepático y empeoramiento de la función hepática en personas con enfermedad hepática grave. El empeoramiento de la función hepática puede ser grave y puede requerir un trasplante. El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es frecuente en los pacientes con FQ. 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.

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Erupción cutánea (más frecuente en mujeres que en hombres).

Informe a su médico inmediatamente si presenta erupción cutánea.

Otros efectos adversos observados con Kaftrio:

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

- Dolor de cabeza.
- Mareos.
- Infección en las vías respiratorias altas (resfriado común).
- Dolor bucofaríngeo (dolor de garganta).

- Congestión nasal.
- Dolor de estómago o abdominal.
- Diarrea.
- Aumento de las enzimas hepáticas (signos de estrés en el hígado).
- Cambios en el tipo de bacterias en el moco.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Gripe.
- Respiración anómala (falta de aliento o dificultad respiratoria).
- Nivel de azúcar bajo en la sangre (hipoglucemia).
- Goteo nasal.
- Problemas de los senos paranasales (congestión de los senos paranasales).
- Enrojecimiento o dolor de garganta.
- Problemas en los oídos: dolor o molestia en el oído, pitido en los oídos, tímpano inflamado.
- Sensación de que todo da vueltas (trastorno del oído interno).
- Ventosidad (flatulencia).
- Granos (acné).
- Picor de piel.
- Bulto en la mama.
- Náuseas.
- Creatina fosfoquinasa aumentada (signo de descomposición muscular), observado en los análisis de sangre.

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

- Problemas en las mamas o en los pezones: inflamación, dolor.
- Aumento del tamaño de las mamas en los hombres.
- Aumentos en la tensión arterial.
- Sibilancias.
- Taponamiento de los oídos (congestión de oídos).

Efectos adversos adicionales en adolescentes

Los efectos adversos observados en adolescentes son similares a los observados en adultos.

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 Kaftrio

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 la caja y en el blíster después de CAD/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 Kaftrio

- Los principios activos son ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 37,5 mg de ivacaftor, 25 mg de tezacaftor y 50 mg de elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de ivacaftor, 50 mg de tezacaftor y 100 mg de elexacaftor.

- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: hipromelosa (E464), succinato acetato de hipromelosa, lauril sulfato sódico (E487), croscarmelosa sódica (E468), celulosa microcristalina (E460(i)) y estearato de magnesio (E470b).
 - Recubrimiento del comprimido: hipromelosa (E464), celulosa de hidroxipropilo (E463), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

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

Aspecto del producto y contenido del envase

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos con forma de cápsula de color naranja claro con la impresión “T50” en una cara y lisos en la otra.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos con forma de cápsula de color naranja con la impresión “T100” en una cara y lisos en la otra.

Kaftrio está disponible en tamaños de envase de 56 comprimidos (4 tarjetas blíster de 14 comprimidos cada uno).

Titular de la autorización de comercialización

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
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
County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda del Norte)

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη

Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals

(Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

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: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.