

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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 × 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 × 15,5 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de la FQ deben prescribir 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 en *CFTR* que responde al tratamiento en función de los datos clínicos y/o *in vitro* (con un ensayo de genotipo) (ver sección 5.1). Kaftrio solo se debe utilizar en pacientes diagnosticados de FQ. El diagnóstico de FQ se debe realizar de acuerdo con las guías diagnósticas y el criterio clínico.

Hay un número limitado de pacientes que presentan mutaciones no enumeradas en la Tabla 5 que pueden responder a Kaftrio. En estos casos, se puede considerar el uso de Kaftrio cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión

médica. Esto excluye a los pacientes con dos mutaciones de clase I (nulas) (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR), ya que no se espera que respondan al tratamiento modulador (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

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

Posología

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

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para pacientes a partir de 6 años de edad			
Edad	Peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
6 años a <12 años	<30 kg	Dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor	Un comprimido de 75 mg de ivacaftor
6 años a <12 años	≥30 kg	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
A partir de 12 años de edad	-	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	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).

Tabla 2: Pauta posológica en el uso concomitante con inhibidores moderados y potentes de CYP3A			
Edad	Peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
6 años a <12 años	<30 kg	Alternar cada día: <ul style="list-style-type: none"> • dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor el primer día 	Dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor dos veces a la semana, con un intervalo

Tabla 2: Pauta posológica en el uso concomitante con inhibidores moderados y potentes de CYP3A			
Edad	Peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
		<ul style="list-style-type: none"> un comprimido de 75 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
6 años a <12 años	≥30 kg	Alternar cada día: <ul style="list-style-type: none"> dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor el primer día un comprimido de 150 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
A partir de 12 años	-	Alternar cada día: <ul style="list-style-type: none"> dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor el primer día un comprimido de 150 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.

Poblaciones especiales

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 a partir de 6 años de edad con insuficiencia hepática				
Edad	Peso	Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
6 años a <12 años	<30 kg	No es necesario ajustar la dosis	<p>No se recomienda el uso. Únicamente se debe considerar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada cuando exista una clara necesidad médica y se espere que los beneficios superen los riesgos.</p> <p>Si se utiliza, Kaftrio se debe usar con precaución a una dosis reducida, de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> día 1: dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor por la mañana día 2: un comprimido de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor por la mañana <p>A partir de entonces, continuar alternando la administración del día 1 y del día 2.</p> <p>No se debe tomar la dosis de la noche del comprimido de ivacaftor.</p>	No se debe utilizar

Tabla 3: Recomendación de uso en pacientes a partir de 6 años de edad con insuficiencia hepática				
Edad	Peso	Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
6 años a <12 años	≥30 kg	No es necesario ajustar la dosis	<p>No se recomienda el uso. Únicamente se debe considerar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada cuando exista una clara necesidad médica y se espere que los beneficios superen los riesgos.</p> <p>Si se utiliza, Kaftrio se debe usar con precaución a una dosis reducida, de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> día 1: dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor por la mañana día 2: un comprimido de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor por la mañana <p>A partir de entonces, continuar alternando la administración del día 1 y del día 2.</p> <p>No se debe tomar la dosis de la noche del comprimido de ivacaftor.</p>	No se debe utilizar

Tabla 3: Recomendación de uso en pacientes a partir de 6 años de edad con insuficiencia hepática				
Edad	Peso	Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
A partir de 12 años	-	No es necesario ajustar la dosis	<p>No se recomienda el uso. Únicamente se debe considerar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada cuando exista una clara necesidad médica y se espere que los beneficios superen los riesgos.</p> <p>Si se utiliza, Kaftrio se debe usar con precaución a una dosis reducida, de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> día 1: dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor por la mañana día 2: un comprimido de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor por la mañana <p>A partir de entonces, continuar alternando la administración del día 1 y del día 2.</p> <p>No se debe tomar la dosis de la noche del comprimido de ivacaftor.</p>	No se debe utilizar

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 (IVA) en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

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, ya que actualmente no hay datos clínicos que respalden otras formas de administración; no se recomienda masticar ni triturar el comprimido.

Kaftrio se debe 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

Se han notificado casos de insuficiencia hepática que ha llevado a un trasplante en los primeros 6 meses de tratamiento en pacientes con y sin enfermedad hepática avanzada preexistente. Es frecuente el aumento de las aminotransferasas en los pacientes con FQ. En los estudios clínicos, el aumento de las aminotransferasas se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA que en los tratados con placebo. 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 (ver sección 4.2).

En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o aumento de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente.

Se debe interrumpir el tratamiento y determinar rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total si un paciente presenta signos o síntomas clínicos de daño hepático. Se debe interrumpir la administración 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 total >2 veces el LSN. Se deben controlar estrechamente las pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Tras la resolución, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que reanuden el tratamiento tras la interrupción.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente, se debe utilizar IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA con precaución y únicamente si se espera que los beneficios superen los riesgos (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).

Depresión

Se ha notificado depresión (incluida ideación suicida e intento de suicidio) en pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX, que generalmente aparece en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento y en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos (ver sección 4.8). En algunos casos, se notificó una mejoría de los síntomas tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se debe

advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de estados de ánimo depresivos, pensamientos suicidas o cambios inusuales en el comportamiento, ansiedad o insomnio, y de acudir inmediatamente al médico si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica

Se han notificado cambios en el comportamiento, que se produjeron generalmente en los dos primeros meses del inicio del tratamiento, en niños pequeños (de 2 a 5 años de edad) tratados con IVA/TEZ/ELX. En algunos casos, se notificó una mejoría de los síntomas tras la interrupción del tratamiento.

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).

Mutaciones que probablemente no respondan al tratamiento modulador

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

Estudios clínicos que comparan IVA/TEZ/ELX con TEZ/IVA o IVA

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

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 erupción

Los acontecimientos de erupción se producen normalmente durante el primer mes de tratamiento. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y, en raras ocasiones, la erupción se asoció a síntomas adicionales como fiebre o hinchazón facial. En la mayoría de los casos, se continuó la administración de IVA/TEZ/ELX y la erupción remitió sin tratamiento. Los niños presentan una mayor tasa de incidencia en comparación con los adultos. La incidencia de acontecimientos de erupción también fue mayor en las mujeres en comparación con los hombres, especialmente en las mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). No se puede descartar un papel de los anticonceptivos hormonales en la aparición de erupción. En las pacientes que tomen anticonceptivos hormonales y presenten erupción, se debe considerar la interrupción del tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA y anticonceptivos hormonales. Tras remitir la erupción, se debe considerar si es adecuado reanudar IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA sin los anticonceptivos hormonales. Si la erupción no reaparece, se puede considerar la reanudación de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8).

Edad avanzada

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

Excipientes con efecto conocido

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la farmacocinética de 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).

Ciprofloxacino

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

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

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 embarazos) que indican que ELX, TEZ o IVA no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal 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

Los datos limitados muestran que ELX, TEZ e IVA se excretan en la leche materna y se han detectado en el plasma de los recién nacidos/niños lactantes de mujeres tratadas con este medicamento. No se dispone de información suficiente relativa a los efectos de IVA/TEZ/ELX 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 a partir de 12 años de edad que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA fueron cefalea (17,3 %), diarrea (12,9 %), infección de las vías respiratorias altas (11,9 %) y aumento de las aminotransferasas (10,9 %).

Se notificaron reacciones adversas graves de erupción en pacientes a partir de 12 años de edad en el 1,5 % de los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA (ver sección 4.4).

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 sistema inmunológico	Hipersensibilidad	frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia*	frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Depresión, cambios en el comportamiento	frecuencia no conocida
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 bucofaríngeo, 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 hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	muy frecuentes
	Alanina aminotransferasa elevada*	muy frecuentes
	Aspartato aminotransferasa elevada*	muy frecuentes

Tabla 4: Reacciones adversas		
Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
	Daño hepático [†] , aumento de la bilirrubina total [†]	frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	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, creatina fosfoquinasa en sangre elevada*	muy frecuentes
	Presión arterial elevada*	poco frecuentes
* Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA.		
[†] Daño hepático (aumento de ALAT y ASAT y de bilirrubina total) notificado a partir de datos poscomercialización de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA. 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 a partir de 12 años de edad (estudio 445-103).
- Un estudio abierto de 192 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia (estudio 445-105) en 506 pacientes que pasaron de los estudios 445-102 y 445-103.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con medicamento activo de 8 semanas de duración en 258 pacientes a partir de 12 años de edad (estudio 445-104).
- Un estudio abierto de 24 semanas de duración (estudio 445-106) en 66 pacientes de 6 años 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 años a menos de 12 años.
- Un estudio abierto, de dos partes (parte A y parte B) y de 192 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia (estudio 445-107) en 64 pacientes de 6 años o mayores que pasaron del estudio 445-106.
- Un estudio abierto de 24 semanas de duración (estudio 445-111) en 75 pacientes de 2 años a menos de 6 años.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración (estudio 445-124) en 307 pacientes a partir de 6 años de edad.

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.

Durante los estudios abiertos, algunos pacientes interrumpieron el tratamiento debido al aumento de las aminotransferasas. Se han notificado casos de interrupción del tratamiento después de la comercialización debido al aumento de las transaminasas (ver sección 4.4).

Acontecimientos de erupción

Los estudios en pacientes mayores de 12 años de edad tratados con IVA/TEZ/ELX mostraron una incidencia de acontecimientos de erupción (p. ej., erupción, erupción prurítica) del 10,9 % (estudio 445-102) en comparación con el 6,5 % en los pacientes tratados con placebo. La población pediátrica mostró una tasa de incidencia mayor (para más información, ver la sección Población pediátrica). La incidencia de acontecimientos de erupción 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 erupción 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).

En general, los acontecimientos de erupción se producen normalmente durante el primer mes de tratamiento. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y, en raras ocasiones, la erupción se asoció a síntomas adicionales como fiebre o hinchazón facial. En la mayoría de los casos, se continuó la administración de IVA/TEZ/ELX y la erupción remitió sin tratamiento.

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.

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 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 y 445-124 en 272 pacientes de entre 2 años y menores de 18 años. El perfil de seguridad es, por lo general, coherente entre los pacientes pediátricos y los pacientes adultos.

Durante el estudio 445-106 en pacientes de 6 años 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 %, 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).

Durante el estudio 445-11 en pacientes de 2 años a menos de 6 años, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 y >3 veces el LSN fue del 1,3 %, 2,7 % y 8,0 %, 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).

Erupción

Mientras que los estudios en pacientes mayores de 12 años de edad mostraron una tasa de incidencia del 10,9 % (estudio 445-102), los pacientes de entre 6 y 11 años de edad presentaron una tasa de

incidencia del 24,2 % (estudio 445-106). Durante el estudio 445-111 en pacientes de 2 años a menos de 6 años, 15 (20,0 %) sujetos tuvieron al menos 1 acontecimiento de erupción, 4 (9,8 %) mujeres y 11 (32,4 %) varones.

Opacidad lenticular

Un paciente presentó un acontecimiento adverso de opacidad lenticular.

Cambios en el comportamiento

La mayoría de los casos de cambios en el comportamiento se han notificado en niños pequeños de 2 a 5 años de edad.

Otras poblaciones especiales

A excepción de las diferencias entre sexos en cuanto a la erupción, 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 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 CFTR en la superficie celular, lo que produce un aumento de la actividad de CFTR medida según el transporte de cloruro mediado por CFTR.

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

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

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

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

En la Tabla 5 se enumeran las mutaciones en CFTR incluidas en la indicación de tratamiento con Kaftrio. Las mutaciones en CFTR enumeradas en esta tabla no se deben utilizar en lugar de un diagnóstico de fibrosis quística, ni como único determinante a efectos de prescripción.

Tabla 5. Mutaciones en CFTR identificadas que responden a IVA/TEZ/ELX en función de datos clínicos y/o datos <i>in vitro</i>				
293A→G	E264V	H939R	N1088D	S108F
314del9	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S158N
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S182R
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K [*]	S308P
711+3A→G [*]	E403D	H1079P	P5L [†]	S341P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L [*]	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A [*]	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R [*]
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G ^{*†}	E1433K	I336K	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I336L	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L;G1244V [‡]
3849+10kbC→T ^{*†}	F433L	I506V;D1168G [‡]	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N [‡]	I521S	Q179K	S945L ^{*†}
3978G→C	F508del [*]	I530N	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W [‡]	I556V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K [‡]	[‡]
A120T	F587L	I618N	Q359R	S1045Y
A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1118F
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1159F
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1159P
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1188L
A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1251N
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	S1255P
A349V	F1099L	I1234V	Q1291H	T338I
A357T	F1107L	I1269N	Q1291R	T351I
A455E ^{*†}	G27E	I1366N	Q1313K	T351S
A455V	G27R	I1366T	Q1352H	T351S;R851L [‡]
A457T	G126D	K162E	R31L	T388M
A462P	G178E	K464E	R74Q	T465I
A534E	G178R	K464N	R74Q;R297Q [‡]	T501A
	G194R	K522E	R74Q;V201M;D1270N [‡]	T582S
	G194V	K522Q	R74W	T908N

Tabla 5. Mutaciones en *CFTR* identificadas que responden a IVA/TEZ/ELX en función de datos clínicos y/o datos *in vitro*

A554E	G213E	K951E	R74W;D1270N [‡]	T990I
A566D	G213E;R668C [‡]	K1060T	R74W;R1070W;D1270N [‡]	T1036N*
A872E	G213V	L15P		T1057R
A1006E	G226R	L15P;L1253F [‡]	R74W;S945L [‡]	T1086A
A1025D	G239R	L32P	R74W;V201M [‡]	T1086I
A1067P	G253R	L88S	R74W;V201M;D1270N [‡]	T1246I
A1067T	G314E	L102R;F1016S [‡]	R74W;V201M;L997F [‡]	T1299I
A1067V	G314R	L137P	R75L	T1299K
A1081V	G424S	L159S	R75Q;L1065P [‡]	V11I
A1087P	G437D	L165S	R75Q;N1088D [‡]	V93D
A1319E	G461R	L167R	R75Q;S549N [‡]	V201M
A1374D	G461V	L206W ^{*†}	R117C [†]	V232A
A1466S	G463V	L210P	R117C;G576A;R668C [‡]	V232D
C225R	G480C	L293P	R117G	V317A
C491R	G480D	L327P	R117H*	V322M
C590Y	G480S	L333F	R117L	V392G
C866Y	G500D	L333H	R117L;L997F [‡]	V456A
c.1367_1369dupTTG	G545R	L346P	R117P	V456F
D58H	G551A	L441P	R248K	V520I
D58V	G551D*	L453S	R258G	V562I;A1006E [‡]
D110E	G551R	L467F	R297Q	V562L
D110H	G551S	L558F	R334L	V591A
D110N	G576A;R668C [‡]	L619S	R334Q	V603F
D192G	G576A;S1359Y [‡]	L633P	R334W [†]	V920L
D192N	G622D	L636P	R347H*	V920M
D373N	G622V	L927P	R347L	V1008D
D426N	G628A	L967F;L1096R [‡]	R347P	V1010D
D443Y	G628R	L973F	R352Q	V1153E
D443Y;G576A;R668C [‡]	G85E ^{*†}	L1011S	R352W	V1240G
D529G	G930E	L1065R	R516S	V1293G
D565G	G970D	L1077P ^{*†}	R553Q	V1293I
D567N	G970S	L1227S	R555G	V1415F
D579G	G970V	L1324P	R600S	W202C
D614G	G1047D	L1335P	R709Q	W361R
D651H	G1047R	L1388P	R751L	W496R
D651N	G1061R	L1480P	R792G	W1098C
D806G	G1069R	M150K	R792Q	W1282G
D924N	G1123R	M150R	R810G	W1282R
D979A	G1173S	M152L	R851L	Y89C
D979V	G1237V	M152V	R933G	Y109H
D985H	G1244E	M265R	R1048G	Y109N
D985Y	G1244R	M348K	R1066C [†]	Y122C
D993A	G1247R	M394L	R1066G	Y161C
D993G	G1249E	M469V	R1066H ^{*†}	Y161D
D993Y	G1249R	M498I	R1070P	Y161S
D1152A	G1265V	M952I	R1070Q	Y301C
D1152H ^{*†}	G1298V	M952T	R1070W	Y563N
D1270N*	G1349D	M961L	R1162Q	Y913S
D1270Y	G149R;G576A;R668C [‡]	M1101K ^{*†}	R1239S	Y919C
D1312G	H139L	M1137R	R1283G	Y1014C
D1377H	H139R	M1137V	R1283M	Y1032C
D1445N	H146R	M1210K	R1283S	Y1032N
E56K	H199Q	N186K	R1438W	Y1073C
E60K	H199Y	N187K	S13F	Y1092H
E92K	H609L	N396Y	S13P	Y1381H
E116K	H620P	N418S	S18I	
E116Q	H620Q	N900K	S18N	
E193K			S50P	
E217G				

Tabla 5. Mutaciones en *CFTR* identificadas que responden a IVA/TEZ/ELX en función de datos clínicos y/o datos *in vitro*

Hay personas con FQ que presentan dos mutaciones raras en el gen *CFTR* que no son *F508del* no enumeradas en la Tabla 5. Siempre que no presenten dos mutaciones de clase I (nulas) (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR) (ver sección 4.1), pueden responder al tratamiento. En estos casos, se puede considerar el uso de Kaftrio cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión médica.

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

* Mutaciones respaldadas por datos clínicos.

† Mutaciones respaldadas por datos del mundo real en ≥ 5 pacientes.

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

Las mutaciones no citadas se incluyen en función del ensayo FRT, en el que una respuesta positiva es indicativa de una respuesta clínica.

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 años 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 años 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).

En el estudio 445-124 (pacientes a partir de 6 años de edad con una mutación apta no *F508del* en *CFTR* que responde a IVA/TEZ/ELX [ver Tabla 6]), el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 en comparación con placebo fue de -28,3 mmol/l (IC del 95 %: -32,1; -24,5 mmol/l; *p* <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 seis estudios de fase 3. 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. El estudio 445-124 incluyó a pacientes que presentaban al menos una mutación apta no *F508del* en *CFTR* que responde a IVA/TEZ/ELX (ver Tabla 6).

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 a partir de 12 años de edad (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 a partir de 12 años de edad (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 a partir de 12 años de edad (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 durante el periodo de tratamiento y los pacientes con el genotipo F/R117H recibieron IVA durante el

periodo de preinclusión. A continuación, los pacientes 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 tenían un ppVEF₁ en la selección de entre un 40 y un 90 %. 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 pacientes homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de función mínima. Un total de 66 pacientes de 6 años a menos de 12 años (edad media basal de 9,3 años) recibieron tratamiento en función de su peso. 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. Los pacientes tenían un ppVEF₁ ≥40 % y pesaban ≥15 kg en la selección. El ppVEF₁ medio basal fue del 88,8 % (intervalo: 39,0 %, 127,1 %).

El estudio 445-116 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración en pacientes de 6 años 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.

El estudio 445-124 fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos y de 24 semanas de duración en pacientes a partir de 6 años de edad. Los pacientes que tenían al menos una mutación apta no *F508del* en *CFTR* que responde a IVA/TEZ/ELX (ver Tabla 6) y no tenían una mutación excluyente (otra que responde a IVA/TEZ/ELX) fueron elegibles para el estudio.

Tabla 6: Mutaciones elegibles en <i>CFTR</i> que responden a IVA/TEZ/ELX				
<i>2789+5G>A</i>	<i>D1152H</i>	<i>L997F</i>	<i>R117C</i>	<i>T338I</i>
<i>3272-26A>G</i>	<i>G85E</i>	<i>M1101K</i>	<i>R347H</i>	<i>V232D</i>
<i>3849+10kbC>T</i>	<i>L1077P</i>	<i>P5L</i>	<i>R347P</i>	
<i>A455E</i>	<i>L206W</i>	<i>R1066H</i>	<i>S945L</i>	

Un total de 307 pacientes fueron incluidos y tratados en función de la edad y el peso. A los pacientes de entre ≥6 y <12 años con un peso basal <30 kg (n = 31) se les administró 100 mg de ELX al día/50 mg de TEZ al día/75 mg de IVA cada 12 horas. A los pacientes de ≥6 a <12 años con un peso basal ≥30 kg se les administró 200 mg de ELX al día/100 mg de TEZ al día/150 mg de IVA cada 12 horas. A los pacientes ≥12 años al inicio se les administró 200 mg de ELX al día/100 mg de TEZ al día/150 mg de IVA cada 12 horas. Los pacientes tenían un ppVEF₁ ≥40 % y ≤100 % y tenían 6 años o más en la selección. El ppVEF₁ medio basal era del 67,7 % (intervalo: 34,0 %; 108,7 %).

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.

El estudio CFD-016 fue un estudio observacional y retrospectivo que evaluó los resultados clínicos en el mundo real en pacientes a partir de 6 años de edad. Los pacientes tenían al menos una mutación que respondía a IVA/TEZ/ELX y no tenían una mutación *F508del*. Se evaluó a un total de 422 pacientes,

con un total de 82 mutaciones no *F508del* representadas que respondían a IVA/TEZ/ELX. El ppVEF₁ medio basal era del 74,15 %.

En los estudios 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 y 445-124, 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 192 semanas de duración (estudio 445-105).

Los pacientes de los estudios 445-104, 445-106, 445-116 y 445-124 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; $p < 0,0001$) (ver Tabla 7). 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 7 para un resumen de las variables primaria y secundarias clave.

Tabla 7: 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 del cuestionario 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 7: 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) (ver Tabla 8). Se observaron mejorías en el ppVEF₁ independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF₁ basal y la región geográfica.

Ver la Tabla 8 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 8: 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 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> <0,0001 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 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>p</i> <0,0001 -43,4 (1,7)
Puntuación basal del dominio respiratorio del cuestionario 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 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> <0,0001 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 9). 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 9 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 9: 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 del cuestionario 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

El estudio 445-105 fue 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. Los pacientes que pasaron de los estudios 445-102 (N = 339) y 445-103 (N = 107) recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA.

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 10.

Tabla 10: Análisis de las variables secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo del estudio 445-105 (sujetos con F/MF y F/F)					
Análisis	Estadística	Semana 192 del estudio 445-105			
		Placebo en 445-102 N = 203	IVA/TEZ/EL X en 445-102 N = 196	TEZ/IVA en 445-103 N = 52	IVA/TEZ/EL X en 445-103 N = 55
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal* (puntos porcentuales)	n Media de MC IC del 95 %	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal* (mmol/l)	n Media de MC IC del 95 %	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
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 %)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Cambio absoluto en el IMC desde el valor basal* (kg/m ²)	n Media de MC IC del 95 %	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Cambio absoluto en el peso corporal desde el valor basal* (kg)	n Media de MC IC del 95 %	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal* (puntos)	n Media de MC IC del 95 %	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)

Tabla 10: Análisis de las variables secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo del estudio 445-105 (sujetos con F/MF y F/F)					
Análisis	Estadística	Semana 192 del estudio 445-105			
		Placebo en 445-102 N = 203	IVA/TEZ/EL X en 445-102 N = 196	TEZ/IVA en 445-103 N = 52	IVA/TEZ/EL X en 445-103 N = 55
ppVEF ₁ = 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; n = tamaño de la submuestra.					
* 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 192 semanas de tratamiento en el estudio 445-105 (N = 255, incluidos 4 pacientes que no pasaron al 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 192 semanas de tratamiento en el estudio 445-105 únicamente (N = 255).					

Estudio 445-124

Se evaluó la seguridad y eficacia de IVA/TEZ/ELX en 307 pacientes con FQ a partir de 6 años de edad sin una mutación *F508del* pero con una mutación apta en *CFTR* que respondía a IVA/TEZ/ELX (estudio 445-124).

En el estudio 445-124, la variable primaria de eficacia fue el cambio absoluto medio en el ppVEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24. Las variables secundarias fueron el cambio absoluto en el cloruro del sudor, la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R, los parámetros de crecimiento (IMC, peso) y el número de exacerbaciones pulmonares. Ver Tabla 11 para un resumen de los resultados de las variables primaria y secundarias de eficacia.

Tabla 11: Análisis de las variables primaria y secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-124)			
Análisis	Estadística	Placebo N = 102	IVA/TEZ/ELX N = 205
Primaria			
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 (0,8)	9,2 (7,2; 11,3) <i>p</i> <0,0001 8,9 (0,6)
Secundarias			
Cambio absoluto del 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 0,5 (1,6)	-28,3 (-32,1; -24,5) <i>p</i> <0,0001 -27,8 (1,1)
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 -2,0 (1,6)	19,5 (15,5; 23,5) <i>p</i> <0,0001 17,5 (1,2)
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 0,35 (0,09)	0,47 (0,24; 0,69) <i>p</i> <0,0001 0,81 (0,07)

Tabla 11: Análisis de las variables primaria y secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-124)			
Análisis	Estadística	Placebo N = 102	IVA/TEZ/ELX N = 205
Cambio absoluto en el peso corporal desde el valor basal en la semana 24 (kg)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP 1,2 (0,3)	1,3 (0,6; 1,9) <i>p</i> <0,0001 2,4 (0,2)
Número de exac. pulm. hasta la semana 24	Cociente de tasas (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Número de acontecimientos Tasa estimada de acontecimientos al año	NP NP 40 0,63	0,28 (0,15; 0,51) <i>p</i> <0,0001 21 0,17
IMC: índice de masa corporal; CFQ-R RD: dominio respiratorio del cuestionario de la fibrosis quística revisado; IC: intervalo de confianza; IV: intravenoso; IVA: ivacaftor; MC: mínimos cuadrados; N: tamaño total de la muestra; <i>p</i> : probabilidad; exac. pulm.: exacerbaciones pulmonares; ppFEV ₁ : porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; EE: error estándar; TEZ: tezacaftor.			

Estudio CFD-016

El estudio CFD-016 incluyó a 422 pacientes con FQ homocigóticos con una mutación no *F508del* que presentaban al menos una mutación en *CFTR* que responde a IVA/TEZ/ELX en función de los datos de FRT *in vitro*. Tras una mediana de seguimiento de 1,31 años, el cambio medio en el ppFEV₁ fue del 4,53 % (IC del 95 %: 3,5; 5,56). Casi todos los subgrupos según la mutación en *CFTR* que incluían ≥5 pacientes mostraron una mejoría en el ppFEV₁ a lo largo de ese tiempo, excepto el subgrupo con la mutación R74W.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 años a <12 años

Estudio 445-106

En el estudio 445-106, se evaluó la variable primaria de seguridad y tolerabilidad hasta la semana 24 en pacientes de 6 años a menos de 12 años. Las variables secundarias fueron la evaluación de la farmacocinética y la eficacia.

Ver la Tabla 12 para un resumen de las variables secundarias de eficacia.

Tabla 12: 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 ^{††}	NP	NP	n = 66 4 (0,12) [§]

Tabla 12: 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 %)*
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; ppVEF ₁ : porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado; IMC: índice de masa corporal; NP: no procede; LCI: índice de aclaramiento pulmonar; n: tamaño de la submuestra. * 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 445-107

Se trató de un estudio de extensión abierto, de dos partes (parte A y parte B) y de 192 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con IVA/TEZ/ELX a largo plazo en pacientes que completaron el estudio 445-106. Las variables de eficacia se incluyeron como variables secundarias. El análisis final de este estudio se realizó en 64 pacientes pediátricos de 6 años o mayores. Con 192 semanas adicionales de tratamiento, se mostraron mejorías sostenidas en el ppVEF₁, en el cloruro en el sudor, en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R y en el LCI_{2.5}, coherentes con los resultados observados en el estudio 445-106.

Estudio 445-116

En el estudio 445-116, el tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en pacientes de 6 años a menos de 12 años 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; $p < 0,0001$).

Estudio 445-124

En el estudio 445-124 se evaluaron la seguridad y la eficacia de IVA/TEZ/ELX en pacientes con FQ a partir de 6 años de edad sin una mutación *F508del*. Se realizó un análisis de eficacia *post hoc* en 31 pacientes de 6 a 12 años, de los cuales 23 recibieron IVA/TEZ/ELX. El cambio medio (DE) respecto al valor basal fue del 10,2 % (16,2) para el ppFEV₁ y de -37,7 (18,8) mmol/l para el cloruro en el sudor.

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 a partir de 12 años de edad se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de ELX, TEZ e IVA en estado estacionario en pacientes con FQ a partir de 12 años de edad			
Dosis	Principio activo	C_{máx} (µg/ml)	AUC_{0-24h, ee} o AUC_{0-12h, ee} (µg·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 TEX, 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 4,0 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).

Dado que las exposiciones a ELX fueron aproximadamente un 20 % inferiores tras la administración del granulado de IVA/TEZ/ELX en comparación con el comprimido de referencia de IVA/TEZ/ELX, las formulaciones no se consideran intercambiables.

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 (±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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 $C_{\text{máx}}$ similar de TEZ, una reducción del 22 % en el AUC y una reducción del 20 % en la $C_{\text{máx}}$ de M1-TEZ, y un aumento de 1,5 veces en el AUC y un aumento del 10 % en la $C_{\text{máx}}$ de IVA, en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. El efecto de la insuficiencia hepática moderada en la exposición total (en función 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 $C_{\text{máx}}$, en comparación 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 $C_{\text{máx}}$ de TEZ, y un aumento de 1,5 veces en el AUC pero una $C_{\text{máx}}$ similar de IVA, en comparación 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 $C_{\text{máx}}$ de IVA similar, pero un aumento de aproximadamente 2,0 veces en el $AUC_{0-\infty}$ de IVA, en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado ELX en monoterapia o en combinación 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 observó una eliminación 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 función del análisis de la farmacocinética poblacional, la exposición de ELX fue similar en los pacientes con insuficiencia renal leve ($N = 75$; FGe de 60 a menos de 90 ml/min) en relación con los pacientes con función 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 combinación con IVA en estudios de fase 2 o de fase 3 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 comparación con 174 mujeres), TEZ e IVA son similares en hombres y mujeres.

Raza

La raza no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la exposición de ELX en función 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 orígenes raciales y 14 con otros orígenes étnicos (no asiáticos).

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

La raza no tuvo ningún efecto 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.

Edad avanzada

Los ensayos clínicos de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA no incluyeron un número suficiente de pacientes a partir de 65 años de edad 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 3, determinadas mediante un análisis de la farmacocinética poblacional, se presentan por grupo de edad en la Tabla 14. Las exposiciones de ELX, TEZ e IVA en los pacientes de 2 años a menos de 18 años están dentro del intervalo observado en los pacientes a partir de 18 años de edad.

Tabla 14. 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, ee} de ELX (µg·h/ml)	AUC_{0-24h, ee} de M23-ELX (µg·h/ml)	AUC_{0-24h, ee} de TEZ (µg·h/ml)	AUC_{0-24h, ee} de M1-TEZ (µg·h/ml)	AUC_{0-12h, ee} de IVA (µg·h/ml)
Pacientes de 2 años a <6 años, 10 kg a <14 kg (N = 16)	60 mg de IVA cada mañana/ 40 mg de TEZ al día/ 80 mg de ELX al día y 59,5 mg de IVA cada noche	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacientes de 2 años a <6 años, ≥14 kg (N = 59)	75 mg de IVA cada 12 horas/ 50 mg de TEZ al día/ 100 mg de ELX al día	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pacientes de 6 años 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 años 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 (52,0)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pacientes adolescentes (12 años 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 _{ee} : 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.

Tezacafitor

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. Es probable que estos hallazgos no sean relevantes para la población pediátrica indicada a partir de 2 años de edad, en quienes los niveles de expresión 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 (E 464)
Succinato acetato de hipromelosa
Lauril sulfato sódico (E 487)
Croscarmelosa sódica (E 468)
Celulosa microcristalina (E 460(i))
Estearato de magnesio (E 470b)

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E 464)
Celulosa de hidroxipropilo (E 463)
Dióxido de titanio (E 171)
Talco (E 553b)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

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

4 años

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

4 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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

Fecha de la última renovación: 22/mayo/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado en sobre
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado en sobre

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado en sobre

Cada sobre contiene 60 mg de ivacaftor, 40 mg de tezacaftor y 80 mg de elexacaftor.

Excipiente con efecto conocido

Cada sobre contiene 188,6 mg de lactosa monohidrato.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado en sobre

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

Excipiente con efecto conocido

Cada sobre contiene 235,7 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado en sobre (granulado)

Granulado de color blanco a blanquecino, de 2 mm aproximadamente de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kaftrio granulado está indicado en una pauta de administración combinada con ivacaftor para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes pediátricos de 2 años a menos de 6 años con al menos una mutación que no sea de Clase I en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de la FQ deben prescribir 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 en *CFTR* que responde al tratamiento en función de los datos clínicos y/o *in vitro* (con un ensayo de genotipo) (ver sección 5.1). Kaftrio solo se debe utilizar en pacientes diagnosticados de FQ. El diagnóstico de FQ se debe realizar de acuerdo con las guías diagnósticas y el criterio clínico.

Hay un número limitado de pacientes que presentan mutaciones no enumeradas en la Tabla 5 que pueden responder a Kaftrio. En estos casos, se puede considerar el uso de Kaftrio cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión médica. Esto excluye a los pacientes con dos mutaciones de clase I (nulas) (mutaciones que se sabe

que no producen la proteína CFTR), ya que no se espera que respondan al tratamiento modulador (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

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

Posología

Los pacientes pediátricos de 2 años a menos de 6 años deben ser tratados según la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para pacientes de 2 años a menos de 6 años			
Edad	Peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
2 años a menos de 6 años	10 kg a <14 kg	Un sobre de 60 mg de ivacaftor/40 mg de tezacaftor/80 mg de elexacaftor granulado	Un sobre de 59,5 mg de ivacaftor granulado
	≥14 kg	Un sobre de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor granulado	Un sobre de 75 mg de ivacaftor granulado

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).

Tabla 2: Pauta posológica en el uso concomitante con inhibidores moderados y potentes de CYP3A			
Edad	Peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
2 años a menos de 6 años	10 kg a <14 kg	<p>Alternar cada día:</p> <ul style="list-style-type: none"> • un sobre de 60 mg de ivacaftor/40 mg de tezacaftor/80 mg de elexacaftor granulado el primer día • un sobre de 59,5 mg de ivacaftor granulado al día siguiente <p>Ningún sobre de ivacaftor granulado por la noche.</p>	Un sobre de 60 mg de ivacaftor/40 mg de tezacaftor/80 mg de elexacaftor granulado dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.

Tabla 2: Pauta posológica en el uso concomitante con inhibidores moderados y potentes de CYP3A			
Edad	Peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
			Ningún sobre de ivacaftor granulado por la noche.
2 años a menos de 6 años	≥14 kg	<p>Alternar cada día:</p> <ul style="list-style-type: none"> • un sobre de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor granulado el primer día • un sobre de 75 mg de ivacaftor granulado al día siguiente <p>Ningún sobre de ivacaftor granulado por la noche.</p>	<p>Un sobre de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor granulado dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.</p> <p>Ningún sobre de ivacaftor granulado por la noche.</p>

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento de pacientes de 2 años a menos de 6 años con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). Para los pacientes de 2 años a menos de 6 años 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 de 2 años a menos de 6 años con insuficiencia hepática				
Edad	Peso	Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
2 años a menos de 6 años	10 kg a <14 kg	No es necesario ajustar la dosis	<p>No se recomienda el uso. Únicamente se debe considerar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada cuando exista una clara necesidad médica y se espere que los beneficios superen los riesgos.</p> <p>Si se utiliza, Kaftrio se debe usar con precaución a una dosis reducida, de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> días 1 a 3: un sobre de 60 mg de ivacaftor/40 mg de tezacaftor y 80 mg de elexacaftor granulado cada día día 4: ninguna dosis días 5 a 6: un sobre de 60 mg de ivacaftor/40 mg de tezacaftor y 80 mg de elexacaftor granulado cada día día 7: ninguna dosis <p>Repetir la pauta posológica anterior cada semana.</p> <p>No se debe tomar la dosis de la noche del granulado de ivacaftor.</p>	No se debe utilizar

Tabla 3: Recomendación de uso en pacientes de 2 años a menos de 6 años con insuficiencia hepática				
Edad	Peso	Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
2 años a menos de 6 años	≥14 kg	No es necesario ajustar la dosis	<p>No se recomienda el uso. Únicamente se debe considerar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada cuando exista una clara necesidad médica y se espere que los beneficios superen los riesgos.</p> <p>Si se utiliza, Kaftrio se debe usar con precaución a una dosis reducida, de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> días 1 a 3: un sobre de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor y 100 mg de elexacaftor granulado cada día día 4: ninguna dosis días 5 a 6: un sobre de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor y 100 mg de elexacaftor granulado cada día día 7: ninguna dosis <p>Repetir la pauta posológica anterior cada semana.</p> <p>No se debe tomar la dosis de la noche del granulado de ivacaftor.</p>	No se debe utilizar

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 (IVA) en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral. Se debe mezclar todo el contenido de cada sobre de granulado con una cucharadita (5 ml) de un alimento blando o líquido adecuado para la edad y se debe consumir toda la mezcla. El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Cada sobre es de un solo uso. Una vez mezclado, el medicamento ha demostrado ser estable durante una hora y, por lo tanto, se debe ingerir en este tiempo. Algunos ejemplos de alimentos blandos o líquidos son purés de frutas o verduras, yogur, agua, leche o zumo. Justo antes o justo después de la administración, se debe tomar un alimento o un aperitivo que contenga grasas.

Kaftrio se debe 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

Se han notificado casos de insuficiencia hepática que ha llevado a un trasplante en los primeros 6 meses de tratamiento en pacientes con y sin enfermedad hepática avanzada preexistente.

Es frecuente el aumento de las aminotransferasas en los pacientes con FQ. En los estudios clínicos, el aumento de las aminotransferasas se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA que en los tratados con placebo. 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 (ver sección 4.2).

En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o aumento de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente.

Se debe interrumpir el tratamiento y determinar rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total si un paciente presenta signos o síntomas clínicos de daño hepático. Se debe interrumpir la administración 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 total >2 veces el LSN. Se deben controlar estrechamente las pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Tras la resolución, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que reanuden el tratamiento tras la interrupción.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente, se debe utilizar IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA con precaución y únicamente si se espera que los beneficios superen los riesgos (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).

Depresión

Se ha notificado depresión (incluida ideación suicida e intento de suicidio) en pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX, que generalmente aparece en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento y en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos (ver sección 4.8). En algunos casos, se notificó una mejoría de los síntomas tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se debe advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de estados de ánimo depresivos, pensamientos suicidas o cambios inusuales en el comportamiento, ansiedad o insomnio, y de acudir inmediatamente al médico si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica

Se han notificado cambios en el comportamiento, que se produjeron generalmente en los dos primeros meses del inicio del tratamiento, en niños pequeños (de 2 a 5 años de edad) tratados con IVA/TEZ/ELX. En algunos casos, se notificó una mejoría de los síntomas tras la interrupción del tratamiento.

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).

Mutaciones que probablemente no respondan al tratamiento modulador

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

Estudios clínicos que comparan IVA/TEZ/ELX con TEZ/IVA o IVA

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

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 erupción

Los acontecimientos de erupción se producen normalmente durante el primer mes de tratamiento. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y, en raras ocasiones, la erupción se asoció a síntomas adicionales como fiebre o hinchazón facial. En la mayoría de los casos, se continuó la administración de IVA/TEZ/ELX y la erupción remitió sin tratamiento. Los niños presentan una mayor tasa de incidencia en comparación con los adultos. La incidencia de acontecimientos de erupción también fue mayor en las mujeres en comparación con los hombres, especialmente en las mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). No se puede descartar un papel de los anticonceptivos hormonales en la aparición de erupción. En las pacientes que tomen anticonceptivos hormonales y presenten erupción, se debe considerar la interrupción del tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA y anticonceptivos hormonales. Tras remitir la erupción, se debe considerar si es adecuado reanudar IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA sin los anticonceptivos hormonales. Si la erupción no reaparece, se puede considerar la reanudación de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8).

Edad avanzada

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

Excipientes con efecto conocido

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; 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).

Ciprofloxacino

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

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

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 embarazos) que indican que ELX, TEZ o IVA no producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal 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

Los datos limitados muestran que ELX, TEZ e IVA se excretan en la leche materna y se han detectado en el plasma de los recién nacidos/niños lactantes de mujeres tratadas con este medicamento. No se dispone de información suficiente relativa a los efectos de IVA/TEZ/ELX 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 a partir de 12 años de edad que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA fueron cefalea (17,3 %), diarrea (12,9 %), infección de las vías respiratorias altas (11,9 %) y aumento de las aminotransferasas (10,9 %).

Se notificaron reacciones adversas graves de erupción en pacientes a partir de 12 años de edad en el 1,5 % de los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA (ver sección 4.4).

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 sistema inmunológico	Hipersensibilidad	frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia*	frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Depresión, cambios en el comportamiento	frecuencia no conocida
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 bucofaríngeo, 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

Tabla 4: Reacciones adversas		
Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
	Náuseas, dolor abdominal alto*, flatulencia*	frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	muy frecuentes
	Alanina aminotransferasa elevada*	muy frecuentes
	Aspartato aminotransferasa elevada*	muy frecuentes
	Daño hepático†, aumento de la bilirrubina total†	frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	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, creatina fosfoquinasa en sangre elevada*	muy frecuentes
	Presión arterial elevada*	poco frecuentes
* Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA.		
† Daño hepático (aumento de ALAT y ASAT y de bilirrubina total) notificado a partir de datos poscomercialización de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA. 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 a partir de 12 años de edad (estudio 445-103).
- Un estudio abierto de 192 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia (estudio 445-105) en 506 pacientes que pasaron de los estudios 445-102 y 445-103.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con medicamento activo de 8 semanas de duración en 258 pacientes a partir de 12 años de edad (estudio 445-104).
- Un estudio abierto de 24 semanas de duración (estudio 445-106) en 66 pacientes de 6 años 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 años a menos de 12 años.
- Un estudio abierto, de dos partes (parte A y parte B) y de 192 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia (estudio 445-107) en 64 pacientes de 6 años o mayores que pasaron del estudio 445-106.
- Un estudio abierto de 24 semanas de duración (estudio 445-111) en 75 pacientes de 2 años a menos de 6 años.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración (estudio 445-124) en 307 pacientes a partir de 6 años de edad.

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.

Durante los estudios abiertos, algunos pacientes interrumpieron el tratamiento debido al aumento de las aminotransferasas. Se han notificado casos de interrupción del tratamiento después de la comercialización debido al aumento de las transaminasas (ver sección 4.4).

Acontecimientos de erupción

Los estudios en pacientes mayores de 12 años de edad tratados con IVA/TEZ/ELX mostraron una incidencia de acontecimientos de erupción (p. ej., erupción, erupción prurítica) del 10,9 % (estudio 445-102) en comparación con el 6,5 % en los pacientes tratados con placebo. La población pediátrica mostró una tasa de incidencia mayor (para más información, ver la sección Población pediátrica). La incidencia de acontecimientos de erupción 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 erupción 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).

En general, los acontecimientos de erupción se producen normalmente durante el primer mes de tratamiento. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y, en raras ocasiones, la erupción se asoció a síntomas adicionales como fiebre o hinchazón facial. En la mayoría de los casos, se continuó la administración de IVA/TEZ/ELX y la erupción remitió sin tratamiento.

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.

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 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 y 445-124 en 272 pacientes de entre 2 años y menores de 18 años. El perfil de seguridad es, por lo general, coherente entre los pediátricos y los pacientes adultos.

Durante el estudio 445-106 en pacientes de 6 años 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 %, 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).

Durante el estudio 445-11 en pacientes de 2 años a menos de 6 años, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 y >3 veces el LSN fue del 1,3 %, 2,7 % y 8,0 %, 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).

Erupción

Mientras que los estudios en pacientes mayores de 12 años de edad mostraron una tasa de incidencia del 10,9 % (estudio 445-102), los pacientes de entre 6 y 11 años de edad presentaron una tasa de incidencia del 24,2 % (estudio 445-106). Durante el estudio 445-111 en pacientes de 2 años a menos de 6 años, 15 (20,0 %) sujetos tuvieron al menos 1 acontecimiento de erupción, 4 (9,8 %) mujeres y 11 (32,4 %) varones.

Opacidad lenticular

Un paciente presentó un acontecimiento adverso de opacidad lenticular.

Cambios en el comportamiento

La mayoría de los casos de cambios en el comportamiento se han notificado en niños pequeños de 2 a 5 años de edad.

Otras poblaciones especiales

A excepción de las diferencias entre sexos en cuanto a la erupción, 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 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 CFTR en la superficie celular, lo que produce un aumento de la actividad de CFTR medida según el transporte de cloruro mediado por CFTR.

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

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

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

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

En la Tabla 5 se enumeran las mutaciones en *CFTR* incluidas en la indicación de tratamiento con Kaftrio. Las mutaciones en *CFTR* enumeradas en esta tabla no se deben utilizar en lugar de un diagnóstico de fibrosis quística, ni como único determinante a efectos de prescripción.

Tabla 5. Mutaciones en *CFTR* identificadas que responden a IVA/TEZ/ELX en función de datos clínicos y/o datos *in vitro*

293A→G	E264V	H939R	N1088D	S108F
314del9	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S158N
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S182R
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
711+3A→G*	E403D	H1079P	P5L [†]	S341P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G* [†]	E1433K	I336K	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I336L	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L;G1244
3849+10kbC→T* [†]	F433L	I506V;D1168G [‡]	Q151K	V [‡]
3850G→A	F508C;S1251 N [‡]	I521S	Q179K	S912T
3978G→C	F508del*	I530N	Q237E	S945L* [†]
A46D	F508del;R1438W [‡]	I556V	Q237H	S955P
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K [‡]	S977F;R1438
A120T	F587L	I618N	Q359R	W [‡]
A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1045Y
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1118F
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1159F
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1159P
A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1188L
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	S1251N
	F1099L	I1234V	Q1291H	S1255P

Tabla 5. Mutaciones en *CFTR* identificadas que responden a IVA/TEZ/ELX en función de datos clínicos y/o datos *in vitro*

A349V	F1107L	I1269N	Q1291R	T338I
A357T	G27E	I1366N	Q1313K	T351I
A455E [†]	G27R	I1366T	Q1352H	T351S
A455V	G126D	K162E	R31L	T351S;R851L [‡]
A457T	G178E	K464E	R74Q	T388M
A462P	G178R	K464N	R74Q;R297Q [‡]	T465I
A534E	G194R	K522E	R74Q;V201M;D1270N [‡]	T501A
A554E	G194V	K522Q	R74W	T582S
A566D	G213E	K951E	R74W;D1270N [‡]	T908N
A872E	G213E;R668C [‡]	K1060T	R74W;R1070W;D1270N [‡]	T990I
A1006E	G213V	L15P	R74W;S945L [‡]	T1036N [*]
A1025D	G226R	L15P;L1253F [‡]	R74W;V201M [‡]	T1057R
A1067P	G239R	L32P	R74W;V201M;D1270N [‡]	T1086A
A1067T	G253R	L88S	R74W;V201M;L997F [‡]	T1086I
A1067V	G314E	L102R;F1016S [‡]	R75L	T1246I
A1081V	G314R	L137P	R75Q;L1065P [‡]	T1299I
A1087P	G424S	L159S	R75Q;N1088D [‡]	T1299K
A1319E	G437D	L165S	R75Q;S549N [‡]	V11I
A1374D	G461R	L167R	R117C [†]	V93D
A1466S	G461V	L206W ^{*†}	R117C;G576A;R668C [‡]	V201M
C225R	G463V	L210P	R117G	V232A
C491R	G480C	L293P	R117H [*]	V232D
C590Y	G480D	L327P	R117L	V317A
C866Y	G480S	L333F	R117L;L997F [‡]	V322M
c.1367_1369dupTTG	G500D	L333H	R117P	V392G
D58H	G545R	L346P	R248K	V456A
D58V	G551A	L441P	R258G	V456F
D110E	G551D [*]	L453S	R297Q	V520I
D110H	G551R	L467F	R334L	V562I;A1006E
D110N	G551S	L558F	R334Q	[‡]
D192G	G576A;R668C [‡]	L619S	R334W [†]	V562L
D192N	G576A;S1359Y [‡]	L633P	R347H [*]	V591A
D373N	G622D	L636P	R347L	V603F
D426N	G622V	L927P	R347P	V920L
D443Y	G628A	L967F;L1096R [‡]	R352Q	V920M
D443Y;G576A;R668C [‡]	G628R	L973F	R352W	V1008D
D529G	G85E ^{*†}	L1011S	R516S	V1010D
D565G	G930E	L1065R	R553Q	V1153E
D567N	G970D	L1077P ^{*†}	R555G	V1240G
D579G	G970S	L1227S	R600S	V1293G
D614G	G970V	L1324P	R709Q	V1293I
D651H	G1047D	L1335P	R751L	V1415F
D651N	G1047R	L1388P	R792G	W202C
D806G	G1061R	L1480P	R792Q	W361R
D924N	G1069R	M150K	R810G	W496R
D979A	G1123R	M150R	R851L	W1098C
D979V	G1173S	M152L	R933G	W1282G
D985H	G1237V	M152V	R1048G	W1282R
D985Y	G1244E	M265R	R1066C [†]	Y89C
D993A	G1244R	M348K	R1066G	Y109H
D993G	G1247R	M394L	R1066H ^{*†}	Y109N
D993Y	G1249E	M469V	R1070P	Y122C
D1152A	G1249R	M498I	R1070Q	Y161C
D1152H ^{*†}	G1265V	M952I	R1070W	Y161D
D1270N [*]	G1298V	M952T	R1162Q	Y161S
D1270Y	G1349D	M961L	R1239S	Y301C
D1312G	G149R;G576A;R668C [‡]	M1101K ^{*†}	R1283G	Y563N
D1377H	H139L	M1137R	R1283M	Y913S
D1445N	H139R	M1137V	R1283S	Y919C
E56K	H146R	M1210K	R1438W	Y1014C
E60K	H199Q	N186K	S13F	Y1032C

Tabla 5. Mutaciones en *CFTR* identificadas que responden a IVA/TEZ/ELX en función de datos clínicos y/o datos *in vitro*

E92K	H199Y	N187K	S13P	Y1032N
E116K	H609L	N396Y	S18I	Y1073C
E116Q	H620P	N418S	S18N	Y1092H
E193K	H620Q	N900K	S50P	Y1381H
E217G				

Hay personas con FQ que presentan dos mutaciones raras en el gen *CFTR* que no son *F508del* no enumeradas en la Tabla 5. Siempre que no presenten dos mutaciones de clase I (nulas) (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR) (ver sección 4.1), pueden responder al tratamiento. En estos casos, se puede considerar el uso de Kaftrio cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión médica.

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

* Mutaciones respaldadas por datos clínicos.

† Mutaciones respaldadas por datos del mundo real en ≥ 5 pacientes.

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

Las mutaciones no citadas se incluyen en función del ensayo FRT, en el que una respuesta positiva es indicativa de una respuesta clínica.

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 años 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 años 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 $<0,0001$).

En el estudio 445-111 (pacientes de 2 años a menos de 6 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 hasta la semana 24 fue de $-57,9$ mmol/l (IC del 95 %: $-61,3$; $-54,6$).

En el estudio 445-124 (pacientes a partir de 6 años de edad con una mutación apta no *F508del* en *CFTR* que responde a IVA/TEZ/ELX [ver Tabla 6]), el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 en comparación con placebo fue de $-28,3$ mmol/l (IC del 95 %: $-32,1$; $-24,5$ mmol/l; $p <0,0001$).

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 siete estudios de fase 3. 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. El estudio 445-124 incluyó a pacientes que presentaban al menos una mutación apta no *F508del* en *CFTR* que responde a IVA/TEZ/ELX (ver Tabla 6).

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→T*, *1717-1G→A* y *1898+1G→A*; *3659delC* y *394delTT*; *CFTRdele2,3*; y *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* y *R560T*. Un total de 403 pacientes a partir de 12 años de edad (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 a partir de 12 años de edad (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 a partir de 12 años de edad (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 durante el periodo de tratamiento y los pacientes con el genotipo F/R117H recibieron IVA durante el periodo de preinclusión. A continuación, los pacientes 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 tenían un ppVEF₁ en la selección de entre un 40 y un 90 %. 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 pacientes homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de función mínima. Un total de 66 pacientes de 6 años a menos de 12 años (edad media basal de 9,3 años) recibieron tratamiento en función de su peso. 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. Los pacientes tenían un ppVEF₁ ≥40 % y pesaban ≥15 kg en la selección. El ppVEF₁ medio basal fue del 88,8 % (intervalo: 39,0 %, 127,1 %).

El estudio 445-116 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración en pacientes de 6 años 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.

El estudio 445-111 fue un estudio abierto de 24 semanas de duración en pacientes de 2 años a menos de 6 años (edad media basal: 4,1 años). Un total de 75 pacientes homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de función mínima fueron incluidos y recibieron tratamiento en función de su peso. Los pacientes con un peso basal de 10 kg a <14 kg recibieron 60 mg de IVA/40 mg de TEZ/80 mg de ELX una vez cada mañana y 59,5 mg de IVA una vez cada noche. Los pacientes con un peso basal ≥14 kg recibieron 75 mg de IVA cada 12 horas/50 mg de TEZ al día/100 mg de ELX al día.

El estudio 445-124 fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos y de 24 semanas de duración en pacientes a partir de 6 años de edad. Los pacientes que tenían al menos una mutación apta no *F508del* en *CFTR* que responde a IVA/TEZ/ELX (ver Tabla 6) y no tenían una mutación excluyente (otra que responde a IVA/TEZ/ELX) fueron elegibles para el estudio.

Tabla 6: Mutaciones elegibles en <i>CFTR</i> que responden a IVA/TEZ/ELX				
<i>2789+5G>A</i>	<i>D1152H</i>	<i>L997F</i>	<i>R117C</i>	<i>T338I</i>
<i>3272-26A>G</i>	<i>G85E</i>	<i>M1101K</i>	<i>R347H</i>	<i>V232D</i>
<i>3849+10kbC>T</i>	<i>L1077P</i>	<i>P5L</i>	<i>R347P</i>	
<i>A455E</i>	<i>L206W</i>	<i>R1066H</i>	<i>S945L</i>	

Un total de 307 pacientes fueron incluidos y tratados en función de la edad y el peso. A los pacientes de entre ≥ 6 y < 12 años con un peso basal < 30 kg ($n = 31$) se les administró 100 mg de ELX al día/50 mg de TEZ al día/75 mg de IVA cada 12 horas. A los pacientes de ≥ 6 a < 12 años con un peso basal ≥ 30 kg se les administró 200 mg de ELX al día/100 mg de TEZ al día/150 mg de IVA cada 12 horas. A los pacientes ≥ 12 años al inicio se les administró 200 mg de ELX al día/100 mg de TEZ al día/150 mg de IVA cada 12 horas. Los pacientes tenían un $\text{ppVEF}_1 \geq 40\%$ y $\leq 100\%$ y tenían 6 años o más en la selección. El ppVEF_1 medio basal era del 67,7 % (intervalo: 34,0 %; 108,7 %).

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.

El estudio CFD-016 fue un estudio observacional y retrospectivo que evaluó los resultados clínicos en el mundo real en pacientes a partir de 6 años de edad. Los pacientes tenían al menos una mutación que respondía a IVA/TEZ/ELX y no tenían una mutación *F508del*. Se evaluó a un total de 422 pacientes, con un total de 82 mutaciones no *F508del* representadas que respondían a IVA/TEZ/ELX. El ppVEF_1 medio basal era del 74,15 %.

En los estudios 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 y 445-124, los pacientes continuaron tomando sus tratamientos para la FQ, pero suspendieron los tratamientos moduladores de CFTR previos, excepto los medicamentos del estudio. 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). En el estudio 445-111, también se excluyó a los pacientes con ALAT o ASAT ≥ 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 192 semanas de duración (estudio 445-105). Los pacientes de los estudios 445-104, 445-106, 445-116, 445-111 y 445-124 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 ppVEF_1 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 ppVEF_1 de 14,3 puntos porcentuales (IC del 95 %: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (ver Tabla 7). La mejoría media en el ppVEF_1 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 ppVEF_1 independientemente de la edad, el ppVEF_1 basal, el sexo y la región geográfica.

Un total de 18 pacientes que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA presentaron un $\text{ppVEF}_1 < 40$ 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 ppVEF_1 hasta la semana 24 en este subgrupo fue de 18,4 puntos porcentuales (IC del 95 %: 11,5; 25,3).

Ver la Tabla 7 para un resumen de las variables primaria y secundarias clave.

Tabla 7: 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 del cuestionario 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 7: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-102)			
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)
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; IMC: índice de masa corporal. * 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. † La estimación de la tasa de acontecimientos al año se calculó utilizando 48 semanas al año.			

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) (ver Tabla 8). Se observaron mejorías en el ppVEF₁ independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF₁ basal y la región geográfica.

Ver la Tabla 8 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 8: 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 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> <0,0001 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 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>p</i> <0,0001 -43,4 (1,7)
Puntuación basal del dominio respiratorio del cuestionario 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 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> <0,0001 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 9). 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 9 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 9: 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 del cuestionario 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

El estudio 445-105 fue 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. Los pacientes que pasaron de los estudios 445-102 (N = 339) y 445-103 (N = 107) recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA.

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 10.

Tabla 10: Análisis de las variables secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo del estudio 445-105 (sujetos con F/MF y F/F)					
Análisis	Estadística	Semana 192 del estudio 445-105			
		Placebo en 445-102 N = 203	IVA/TEZ/EL X en 445-102 N = 196	TEZ/IVA en 445-103 N = 52	IVA/TEZ/EL X en 445-103 N = 55
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal* (puntos porcentuales)	n Media de MC IC del 95 %	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal* (mmol/l)	n Media de MC IC del 95 %	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
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 %)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Cambio absoluto en el IMC desde el valor basal* (kg/m ²)	n Media de MC IC del 95 %	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Cambio absoluto en el peso corporal desde el valor basal* (kg)	n Media de MC IC del 95 %	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal* (puntos)	n Media de MC IC del 95 %	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)

Tabla 10: Análisis de las variables secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo del estudio 445-105 (sujetos con F/MF y F/F)					
Análisis	Estadística	Semana 192 del estudio 445-105			
		Placebo en 445-102 N = 203	IVA/TEZ/EL X en 445-102 N = 196	TEZ/IVA en 445-103 N = 52	IVA/TEZ/EL X en 445-103 N = 55
<p>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; n = tamaño de la submuestra.</p> <p>* Basal = basal en el estudio original.</p> <p>† 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 192 semanas de tratamiento en el estudio 445-105 (N = 255, incluidos 4 pacientes que no pasaron al 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 192 semanas de tratamiento en el estudio 445-105 únicamente (N = 255).</p>					

Estudio 445-124

Se evaluó la seguridad y eficacia de IVA/TEZ/ELX en 307 pacientes con FQ a partir de 6 años de edad sin una mutación *F508del* pero con una mutación apta en *CFTR* que respondía a IVA/TEZ/ELX (estudio 445-124).

En el estudio 445-124, la variable primaria de eficacia fue el cambio absoluto medio en el ppVEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24. Las variables secundarias fueron el cambio absoluto en el cloruro del sudor, la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R, los parámetros de crecimiento (IMC, peso) y el número de exacerbaciones pulmonares. Ver Tabla 11 para un resumen de los resultados de las variables primaria y secundarias de eficacia.

Tabla 11: Análisis de las variables primaria y secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-124)			
Análisis	Estadística	Placebo N = 102	IVA/TEZ/ELX N = 205
Primaria			
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 (0,8)	9,2 (7,2; 11,3) <i>p</i> <0,0001 8,9 (0,6)
Secundarias			
Cambio absoluto del 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 0,5 (1,6)	-28,3 (-32,1; -24,5) <i>p</i> <0,0001 -27,8 (1,1)
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 -2,0 (1,6)	19,5 (15,5; 23,5) <i>p</i> <0,0001 17,5 (1,2)
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 0,35 (0,09)	0,47 (0,24; 0,69) <i>p</i> <0,0001 0,81 (0,07)

Tabla 11: Análisis de las variables primaria y secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-124)			
Análisis	Estadística	Placebo N = 102	IVA/TEZ/ELX N = 205
Cambio absoluto en el peso corporal desde el valor basal en la semana 24 (kg)	Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Cambio intragrupal (EE)	NP NP 1,2 (0,3)	1,3 (0,6; 1,9) <i>p</i> <0,0001 2,4 (0,2)
Número de exac. pulm. hasta la semana 24	Cociente de tasas (IC del 95 %) Valor <i>p</i> Número de acontecimientos Tasa estimada de acontecimientos al año	NP NP 40 0,63	0,28 (0,15; 0,51) <i>p</i> <0,0001 21 0,17
IMC: índice de masa corporal; CFQ-R RD: dominio respiratorio del cuestionario de la fibrosis quística revisado; IC: intervalo de confianza; IV: intravenoso; IVA: ivacaftor; MC: mínimos cuadrados; N: tamaño total de la muestra; <i>p</i> : probabilidad; exac. pulm.: exacerbaciones pulmonares; ppFEV ₁ : porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; EE: error estándar; TEZ: tezacaftor.			

Estudio CFD-016

El estudio CFD-016 incluyó a 422 pacientes con FQ homocigóticos con una mutación no *F508del* que presentaban al menos una mutación en *CFTR* que responde a IVA/TEZ/ELX en función de los datos de FRT *in vitro*. Tras una mediana de seguimiento de 1,31 años, el cambio medio en el ppFEV₁ fue del 4,53 % (IC del 95 %: 3,5; 5,56). Casi todos los subgrupos según la mutación en *CFTR* que incluían ≥5 pacientes mostraron una mejoría en el ppFEV₁ a lo largo de ese tiempo, excepto el subgrupo con la mutación R74W.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 2 años a <12 años

Estudio 445-106

En el estudio 445-106, se evaluó la variable primaria de seguridad y tolerabilidad hasta la semana 24 en pacientes de 6 años a menos de 12 años. Las variables secundarias fueron la evaluación de la farmacocinética y la eficacia.

Ver la Tabla 12 para un resumen de las variables secundarias de eficacia.

Tabla 12: 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 ^{††}	NP	NP	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)
<p>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; NP: no procede; LCI: índice de aclaramiento pulmonar; n: tamaño de la submuestra.</p> <p>* 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.</p> <p>[†] En la evaluación de la semana 12.</p> <p>[‡] En la evaluación de la semana 24.</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>[§] El número de acontecimientos y la estimación de la tasa de acontecimientos al año se calcularon utilizando 48 semanas al año.</p>			

Estudio 445-107

Se trató de un estudio de extensión abierto, de dos partes (parte A y parte B) y de 192 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con IVA/TEZ/ELX a largo plazo en pacientes que completaron el estudio 445-106. Las variables de eficacia se incluyeron como variables secundarias. El análisis final de este estudio se realizó en 64 pacientes pediátricos de 6 años o mayores. Con 192 semanas adicionales de tratamiento, se mostraron mejorías sostenidas en el ppVEF₁, en el cloruro en el sudor, en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R y en el LCI_{2,5}, coherentes con los resultados observados en el estudio 445-106.

Estudio 445-116

En el estudio 445-116, el tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en pacientes de 6 años a menos de 12 años 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; $p < 0,0001$).

Estudio 445-111

En el estudio 445-111, se evaluó la variable primaria de seguridad y tolerabilidad hasta la semana 24. Las variables secundarias incluyeron una evaluación de la farmacocinética y las variables de eficacia,

incluido el cambio absoluto del cloruro en el sudor (ver Efectos farmacocinéticos) y el LCI_{2.5} desde el valor basal hasta la semana 24. Ver la Tabla 13 para un resumen de las variables secundarias de eficacia.

Tabla 13: Análisis de las variables secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-111)	
Análisis	Cambio intragrupal (IC del 95 %) para IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA
Cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Cambio absoluto en el LCI _{2.5} desde el valor basal hasta la semana 24	N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
IC: intervalo de confianza; LCI: índice de aclaramiento pulmonar. * LCI evaluado únicamente en pacientes a partir de 3 años de edad en la selección.	

Estudio 445-124

En el estudio 445-124 se evaluaron la seguridad y la eficacia de IVA/TEZ/ELX en pacientes con FQ a partir de 6 años de edad sin una mutación *F508del*. Se realizó un análisis de eficacia *post hoc* en 31 pacientes de 6 a 12 años, de los cuales 23 recibieron IVA/TEZ/ELX. El cambio medio (DE) respecto al valor basal fue del 10,2 % (16,2) para el ppFEV₁ y de -37,7 (18,8) mmol/l para el cloruro en el sudor.

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 a partir de 12 años de edad se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de ELX, TEZ e IVA en estado estacionario en pacientes con FQ a partir de 12 años de edad			
Dosis	Principio activo	C_{máx} (µg/ml)	AUC_{0-24h, ee} o AUC_{0-12h, ee} (µg·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 TEX, 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 $t_{\text{máx}}$ 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 4,0 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).

Dado que las exposiciones a ELX fueron aproximadamente un 20 % inferiores tras la administración del granulado de IVA/TEZ/ELX en comparación con el comprimido de referencia de IVA/TEZ/ELX, las formulaciones no se consideran intercambiables.

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 $C_{\text{máx}}$ similar de TEZ, una reducción del 22 % en el AUC y una reducción del 20 % en la $C_{\text{máx}}$ de M1-TEZ, y un aumento de 1,5 veces en el AUC y un aumento del 10 % en la $C_{\text{máx}}$ de IVA, en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. El efecto de la insuficiencia hepática moderada en la exposición total (en función 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 $C_{\text{máx}}$, en comparación 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 $C_{\text{máx}}$ de TEZ, y un aumento de 1,5 veces en el AUC pero una $C_{\text{máx}}$ similar de IVA, en comparación 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 $C_{\text{máx}}$ de IVA similar, pero un aumento de aproximadamente 2,0 veces en el $\text{AUC}_{0-\infty}$ de IVA, en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado ELX en monoterapia o en combinación 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 observó una eliminación 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 función del análisis de la farmacocinética poblacional, la exposición de ELX fue similar en los pacientes con insuficiencia renal leve ($N = 75$; FGe de 60 a menos de 90 ml/min) en relación con los pacientes con función 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 combinación con IVA en estudios de fase 2 o de fase 3 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 comparación con 174 mujeres), TEZ e IVA son similares en hombres y mujeres.

Raza

La raza no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la exposición de ELX en función 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 orígenes raciales y 14 con otros orígenes étnicos (no asiáticos).

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

La raza no tuvo ningún efecto 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.

Edad avanzada

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

Población pediátrica

Las exposiciones de ELX, TEZ e IVA observadas en los estudios de fase 3, determinadas mediante un análisis de la farmacocinética poblacional, se presentan por grupo de edad en la Tabla 15. Las exposiciones de ELX, TEZ e IVA en los pacientes de 2 años a menos de 18 años están dentro del intervalo observado en los pacientes a partir de 18 años de edad.

Tabla 15. 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, ee} de ELX (µg·h/ml)	AUC_{0-24h, ee} de M23-ELX (µg·h/ml)	AUC_{0-24h, ee} de TEZ (µg·h/ml)	AUC_{0-24h, ee} de M1-TEZ (µg·h/ml)	AUC_{0-12h, ee} de IVA (µg·h/ml)
Pacientes de 2 años a <6 años, 10 kg a <14 kg (N = 16)	60 mg de IVA cada mañana/ 40 mg de TEZ al día/ 80 mg de ELX al día y 59,5 mg de IVA cada noche	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Pacientes de 2 años a <6 años, ≥14 kg (N = 59)	75 mg de IVA cada 12 horas/ 50 mg de TEZ al día/ 100 mg de ELX al día	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Pacientes de 6 años 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 años 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 (52,0)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pacientes adolescentes (12 años 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 _{ee} : 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.

Tezacafitor

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. Es probable que estos hallazgos no sean relevantes para la población pediátrica indicada a partir de 2 años de edad, en quienes los niveles de expresión 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

Sílice coloidal anhidra (E 551)
Croscarmelosa sódica (E 468)
Hipromelosa (E 464)
Succinato acetato de hipromelosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio (E 470b)
Manitol (E 421)
Laurilsulfato sódico (E 487)
Sucralosa (E 955)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez mezclado, la mezcla ha demostrado ser estable durante una hora.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre laminado impreso de tereftalato de polietileno de orientación biaxial/polietileno/papel de aluminio/polietileno (BOPET/PE/papel de aluminio/PE).

Envase de 28 sobres (4 estuches semanales con 7 sobres cada uno).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/003
EU/1/20/1468/004

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

Fecha de la primera autorización: 21/agosto/2020
Fecha de la última renovación: 22/mayo/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

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

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

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

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

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

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

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): A fin de caracterizar mejor la eficacia a largo plazo en niños de 2 años a 5 años con FQ que son heterocigóticos para <i>F508del</i> , el TAC debe realizar y presentar los resultados de un estudio de eficacia a largo plazo basado en el registro para comparar la progresión de la enfermedad en los niños con FQ que son heterocigóticos para <i>F508del-CFTR</i> y tienen entre 2 años y 5 años en el momento de iniciar el tratamiento con Kaftrio frente a la progresión de la enfermedad en una cohorte simultánea ajustada de niños con FQ que nunca han recibido tratamiento con Kaftrio, además de una cohorte histórica longitudinal, de acuerdo con un protocolo acordado.	Presentación del protocolo completo antes de junio de 2024 Inscripción finalizada antes de diciembre de 2024 Fecha límite del informe final: 31 de diciembre de 2029

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**

EXP

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN 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**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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**

EXP

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN 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**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado en sobre
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

28 sobres

4 estuches individuales con 7 sobres cada uno

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de esta. Antes de tomar toda la mezcla, compruebe que no quede ningún gránulo en el interior del sobre.

Utilice en el plazo de una hora una vez mezclado, justo antes o después de tomar un alimento o un aperitivo que contenga grasas.

Levantar aquí para abrir

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado

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 INTERMEDIO ESTUCHE DEL SOBRE
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado en sobre
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

7 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de esta. Antes de tomar toda la mezcla, compruebe que no quede ningún gránulo en el interior del sobre.

Utilice en el plazo de una hora una vez mezclado, justo antes o después de tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas.

Utilice las dosis de los 7 días antes de empezar otro estuche.

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/004

13. NÚMERO DE 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 QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Vertex Pharmaceuticals

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado en sobre
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 60 mg de ivacaftor, 40 mg de tezacaftor y 80 mg de elexacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

28 sobres

4 estuches individuales con 7 sobres cada uno

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de esta. Antes de tomar toda la mezcla, compruebe que no quede ningún gránulo en el interior del sobre.

Utilice en el plazo de una hora una vez mezclado, justo antes o después de tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas.

Levantar aquí para abrir

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado

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 INTERMEDIO ESTUCHE DEL SOBRE
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado en sobre
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 60 mg de ivacaftor, 40 mg de tezacaftor y 80 mg de elexacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

7 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de esta. Antes de tomar toda la mezcla, compruebe que no quede ningún gránulo en el interior del sobre.

Utilice en el plazo de una hora una vez mezclado, justo antes o después de tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas.

Utilice las dosis de los 7 días antes de empezar otro estuche.

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1468/003

13. NÚMERO DE 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 QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Vertex Pharmaceuticals

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

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 a partir de 6 años de edad que padecen FQ con al menos una mutación** en el gen *CFTR* (*regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística*) que responde a Kaftrio. El medicamento 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. También puede observar que no se pone enfermo tan a menudo o que le resulta más fácil ganar peso.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar 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 (ver sección 4).
- 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.

- Se ha notificado depresión (incluidos pensamientos suicidas, cambios en el comportamiento, ansiedad y trastornos del sueño) en pacientes que tomaban Kaftrio, que generalmente comienza en los tres primeros meses de tratamiento. Consulte inmediatamente a su médico si usted (o alguien que esté tomando este medicamento) presenta alguno de los siguientes síntomas que pueden ser signos de depresión: tristeza o alteración del estado de ánimo, ansiedad, sensación de malestar emocional o pensamientos de hacerse daño o suicidarse, y/o dificultades para dormir (ver sección 4).

Consulte a su médico si observa cambios en el comportamiento de su hijo en los 2 primeros meses de tratamiento.

- **Consulte a su médico si tiene problemas renales** o los ha tenido anteriormente.
- **Si tiene dos mutaciones de clase I** (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR), no debe tomar Kaftrio, ya que no se espera que responda a este medicamento.
- **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 los comprimidos de Kaftrio son seguros y eficaces 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 cardíacos** (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 el organismo.

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:** ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor se han detectado en niños lactantes. Su médico considerará el beneficio de la lactancia para su niño y el beneficio del tratamiento para usted a fin de ayudarlo 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	Peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
6 años a <12 años	<30 kg	Dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor	Un comprimido de 75 mg de ivacaftor
6 años a <12 años	≥30 kg	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
12 años o mayores	-	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	Un 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 o sin enfermedad hepática. El empeoramiento de la función hepática puede ser grave y puede requerir un trasplante (ver sección 2).

El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es muy frecuente en los pacientes tratados con Kafrio. Los siguientes pueden ser signos de problemas hepáticos:

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

Depresión. Los signos incluyen tristeza o alteración del estado de ánimo, ansiedad, sensación de malestar emocional (ver sección 2).

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 (más frecuente en niños y en mujeres que en hombres).

Informe a su médico inmediatamente si presenta erupción.

Otros efectos adversos:

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.
- Creatina fosfoquinasa aumentada (signo de descomposición muscular), observado en los análisis de sangre.

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.

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).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad).
- Daño en el hígado (lesión hepática).
- Aumento de la bilirrubina (análisis de sangre hepático).
- Cambios en el comportamiento.

Efectos adversos adicionales en adolescentes

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

Efectos adversos adicionales en niños

La mayoría de los casos de cambios en el comportamiento se han notificado en niños pequeños de 2 a 5 años de edad.

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 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 (E 464), succinato acetato de hipromelosa, lauril sulfato sódico (E 487), croscarmelosa sódica (E 468), celulosa microcristalina (E 460(i)) y estearato de magnesio (E 470b).
 - Recubrimiento del comprimido: hipromelosa (E 464), celulosa de hidroxipropilo (E 463), dióxido de titanio (E 171), talco (E 553b), óxido de hierro amarillo (E 172) y óxido de hierro rojo (E 172).

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Responsable de la fabricación

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

Prospecto: información para el paciente

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado en sobre
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado en sobre
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo o al farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo o al 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 que su hijo tome 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 2 años a menos de 6 años que padecen FQ con al menos una mutación** en el gen *CFTR* (*regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística*) que responde a Kaftrio. El medicamento 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 a su hijo en su respiración al mejorar su función pulmonar. También puede observar que su hijo no se pone enfermo tan a menudo o que le resulta más fácil ganar peso.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo tome Kaftrio

No administre Kaftrio a su hijo

- **si su hijo es alérgico** a ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte al médico de su hijo y no le dé este medicamento, si este es su caso.

Advertencias y precauciones

- **Consulte al médico de su hijo si tiene problemas hepáticos** o los ha tenido anteriormente. Puede ser necesario que el médico de su hijo le ajuste la dosis (ver sección 4).
- El médico le hará algunos **análisis de sangre a su hijo 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 al médico de su hijo inmediatamente si tiene algún síntoma indicativo de problemas de hígado. Estos se enumeran en la sección 4.

- Se ha notificado depresión (incluidos pensamientos suicidas, cambios en el comportamiento, ansiedad y trastornos del sueño) en pacientes que tomaban Kaftrio, que generalmente comienza en los tres primeros meses de tratamiento. Consulte inmediatamente a su médico si su hijo presenta alguno de los siguientes síntomas, que pueden ser signos de depresión: tristeza o alteración del estado de ánimo, ansiedad, sensación de malestar emocional o pensamientos de hacerse daño o suicidarse, y/o dificultades para dormir (ver sección 4).

Consulte a su médico si observa cambios en el comportamiento de su hijo en los 2 primeros meses de tratamiento.

- **Consulte al médico de su hijo si tiene problemas renales** o los ha tenido anteriormente.
- **Si tiene dos mutaciones de clase I** (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR), no debe tomar Kaftrio, ya que no se espera que responda a este medicamento.
- **Consulte al médico de su hijo** antes de empezar a tomar el tratamiento con Kaftrio si ha recibido **un trasplante de órganos**.
- **El médico de su hijo 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 2 años

No dé Kaftrio granulado a niños menores de 2 años, ya que se desconoce si Kaftrio granulado es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Kaftrio

Informe al médico de su hijo o al farmacéutico si su hijo 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 al médico de su hijo si toma alguno de los medicamentos que se enumeran a continuación. El médico de su hijo 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 dar a su hijo 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 el organismo de su hijo.

Conducción y uso de máquinas

Kaftrio puede hacer que su hijo se maree. Si su hijo se encuentra mareado, se recomienda que no monte en bicicleta o realice cualquier actividad que requiera toda su atención.

Kaftrio granulado contiene lactosa y sodio

Si el médico de su hijo le ha indicado que su hijo padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de que su hijo tome este medicamento.

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 el médico de su hijo o el farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo al médico de su hijo o al farmacéutico.

El médico de su hijo determinará la dosis correcta para su hijo. Su hijo debe seguir utilizando todos los demás medicamentos, a menos que el médico de su hijo le indique que deje de tomar alguno.

Kaftrio se toma normalmente con ivacaftor.

Dosis recomendada para pacientes de 2 años a menos de 6 años

Edad	Peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
2 años a menos de 6 años	10 kg a <14 kg	Un sobre de 60 mg de ivacaftor/40 mg de tezacaftor/80 mg de elexacaftor granulado	Un sobre de 59,5 mg de ivacaftor granulado
	≥14 kg	Un sobre de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor granulado	Un sobre de 75 mg de ivacaftor granulado

Administre a su hijo las dosis de la mañana y de la noche con un intervalo de unas 12 horas.

El granulado se toma por vía oral.

Preparación de Kaftrio granulado:

- Sujete el sobre con la línea para cortar hacia arriba.
- Agite suavemente el sobre para que Kaftrio granulado se asiente.
- Abra el sobre rompiendo o cortando por la línea para cortar.
- Vierta con cuidado todo el granulado del sobre de Kaftrio en 1 cucharadita (5 ml) de alimentos blandos o líquidos en un recipiente pequeño (como un tazón vacío). Compruebe que no quede ningún gránulo en el interior del sobre.

- El alimento o líquido debe estar a temperatura ambiente o inferior.
- Algunos ejemplos de alimentos blandos o líquidos incluyen puré de frutas, yogur de sabores o pudín, y leche o zumo.
- Mezcle Kaftrio granulado con alimentos o líquidos.

Una vez mezclado, administre Kaftrio en el plazo de 1 hora. Asegúrese de que se toma todo el medicamento.

Administre las dosis 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 dar a su hijo comidas o bebidas que contengan pomelo mientras tome Kaftrio. Consulte *Toma de Kaftrio con alimentos y bebidas* en la sección 2 para más información.

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

Si su hijo toma más Kaftrio del que debe

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

Si olvidó dar Kaftrio a su hijo

Si se olvida dar una dosis a su hijo, calcule cuánto tiempo ha transcurrido desde la hora de la dosis olvidada.

- Si han transcurrido **menos de 6 horas** desde la hora a la que su hijo debía haber tomado la dosis, ya sea la de la mañana o la de la noche, dele la dosis olvidada lo antes posible. Después continúe con su horario habitual.
- Si han transcurrido **más de 6 horas**:
 - Si su hijo se olvidó una dosis de la mañana de Kaftrio, désela en cuanto se acuerde. No le dé la dosis de ivacaftor de la noche. Dele la siguiente dosis de la mañana a la hora habitual.
 - Si su hijo se olvidó una dosis de ivacaftor de la noche, no le dé la dosis olvidada. Espere al siguiente día y dele la dosis de la mañana de Kaftrio a la hora habitual.

No le dé una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Kaftrio de su hijo

Administre Kaftrio a su hijo durante todo el tiempo que le haya recomendado el médico de su hijo. No interrumpa el tratamiento a menos que el médico de su hijo se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico de su hijo o al 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 o sin enfermedad hepática. El empeoramiento de la función hepática puede ser grave y puede requerir un trasplante (ver sección 2).

El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es muy frecuente en los pacientes tratados con Kafrio. Los siguientes pueden ser signos de problemas hepáticos:

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

Depresión. Los signos incluyen tristeza o alteración del estado de ánimo, ansiedad, sensación de malestar emocional (ver sección 2).

Informe al médico de su hijo inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

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

- Erupción (más frecuente en niños y mujeres que en hombres).

Informe al médico de su hijo inmediatamente si presenta erupción cutánea.

Otros efectos adversos:

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.
- Creatina fosfoquinasa aumentada (signo de descomposición muscular), observado en los análisis de sangre.

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.

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).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad).
- Daño en el hígado (lesión hepática).
- Aumento de la bilirrubina (análisis de sangre hepático).
- Cambios en el comportamiento.

Efectos adversos adicionales en adolescentes

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

Efectos adversos adicionales en niños

La mayoría de los casos de cambios en el comportamiento se han notificado en niños pequeños de 2 a 5 años de edad.

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo o al 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 sobre después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kaftrio

- Los principios activos son ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulado

Cada sobre contiene 60 mg de ivacaftor, 40 mg de tezacaftor y 80 mg de elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado

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

- Los demás componentes son: sílice coloidal anhidra (E 551), croscarmelosa sódica (E 468), hipromelosa (E 464), succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (E 470b), manitol (E 421), laurilsulfato sódico (E 487) y sucralosa (E 955).

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 60 mg/40 mg/80 mg granulado es un granulado de color blanco a blanquecino contenido en un sobre sellado.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado es un granulado de color blanco a blanquecino contenido en un sobre sellado.

Kaftrio está disponible en tamaños de envase de 28 sobres (4 estuches semanales con 7 sobres cada uno).

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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