

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

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

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

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

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

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

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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

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 de 6 años o mayores deben ser tratados según la Tabla 1.

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

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).

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"> <li>• dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) el primer día</li> <li>• un comprimido de 75 mg de ivacaftor (IVA) al día siguiente</li> </ul> Ninguna dosis de IVA por la noche.	Dos comprimidos de 37,5 mg de IVA/25 mg de TEZ/50 mg de ELX dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.  Ninguna dosis de IVA por la noche.
6 años a <12 años	≥30 kg	Alternar cada día:	Dos comprimidos de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ/100 mg de ELX dos

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) el primer día</li> <li>• un comprimido de 150 mg de ivacaftor (IVA) al día siguiente</li> </ul> <p>Ninguna dosis de IVA por la noche.</p>	<p>veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.</p> <p>Ninguna dosis de IVA por la noche.</p>
12 años o mayores	-	<p>Alternar cada día:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) el primer día</li> <li>• un comprimido de 150 mg de ivacaftor (IVA) al día siguiente</li> </ul> <p>Ninguna dosis de IVA por la noche.</p>	<p>Dos comprimidos de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ/100 mg de ELX dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.</p> <p>Ninguna dosis de IVA por la noche.</p>

### Poblaciones especiales

#### *Población de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

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

<b>Tabla 3: Recomendación de uso en pacientes de 6 años o mayores con insuficiencia hepática</b>				
<b>Edad</b>	<b>Peso</b>	<b>Leve (Child-Pugh Clase A)</b>	<b>Moderada (Child-Pugh Clase B)</b>	<b>Grave (Child-Pugh Clase C)</b>
6 años a <12 años	<30 kg	No es necesario ajustar la dosis	<p><b>No se recomienda el uso.</b> 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"> <li>• día 1: dos comprimidos de 37,5 mg de IVA/25 mg de TEZ y 50 mg de ELX por la mañana</li> <li>• día 2: un comprimido de 37,5 mg de IVA/25 mg de TEZ y 50 mg de ELX por la mañana</li> </ul> <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 IVA.</p>	No se debe utilizar

6 años a <12 años	≥30 kg	No es necesario ajustar la dosis	<p><b>No se recomienda el uso.</b> 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"> <li>• día 1: dos comprimidos de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ y 100 mg de ELX por la mañana</li> <li>• día 2: un comprimido de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ y 100 mg de ELX por la mañana</li> </ul> <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 IVA.</p>	No se debe utilizar
12 años o mayores	-	No es necesario ajustar la dosis	<p><b>No se recomienda el uso.</b> 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"> <li>• día 1: dos comprimidos de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ y 100 mg de ELX por la mañana</li> <li>• día 2: un comprimido de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ y 100 mg de ELX por la mañana</li> </ul> <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 IVA.</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 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

En un paciente con cirrosis e hipertensión portal, se ha notificado insuficiencia hepática que ha llevado a un trasplante mientras recibía IVA/TEZ/ELX en combinación con ivacaftor. IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente (p. ej., cirrosis, hipertensión portal) y solo si se espera que los beneficios superen los riesgos. Si se utiliza en estos pacientes, deben ser supervisados estrechamente tras el inicio del tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Es frecuente el aumento de las aminotransferasas en los pacientes con FQ. 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. En el caso de ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN, se debe interrumpir la administración y los pacientes deben ser controlados estrechamente mediante pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

### Insuficiencia hepática

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

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

### 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. 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, y de acudir inmediatamente al médico si se presentan estos síntomas.

### Insuficiencia renal

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

### Pacientes después de un trasplante de órganos

IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados. Ver sección 4.5 para las interacciones con los inmunosupresores de uso frecuente.

### Acontecimientos de exantema

La incidencia de acontecimientos de exantema fue mayor en las mujeres que en los hombres, especialmente en las mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales. No se puede descartar un papel de los anticonceptivos hormonales en la aparición de exantema. En las pacientes que tomen anticonceptivos hormonales y presenten exantema, se debe considerar la interrupción del tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA y anticonceptivos hormonales. Tras remitir el exantema, se debe considerar si es adecuado reanudar IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA sin los anticonceptivos hormonales. Si el exantema no reaparece, se puede considerar la reanudación de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8).

### Población de edad avanzada

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

### Interacciones con otros medicamentos

#### *Inductores de CYP3A*

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Medicamentos que afectan a la farmacocinética de ELX, TEZ y/o IVA

#### *Inductores de CYP3A*

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

Ejemplos de inductores potentes de CYP3A:

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

#### *Inhibidores de CYP3A*

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

Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A:

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

Las simulaciones indicaron que la administración conjunta con los inhibidores moderados de CYP3A fluconazol, eritromicina y verapamilo puede aumentar el AUC de ELX y TEZ entre 1,9 y 2,3 veces aproximadamente. La administración conjunta con fluconazol aumentó el AUC de IVA en 2,9 veces.

Se debe reducir la dosis de IVA/TEZ/ELX y de IVA si se administran junto con inhibidores moderados de CYP3A (ver la Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.4).

Ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A:

- fluconazol
- eritromicina

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

#### *Capacidad de interacción con los transportadores*

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

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

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

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

##### *Sustratos de CYP2C9*

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

##### *Capacidad de interacción con los transportadores*

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

ELX y M23-ELX inhiben la captación por OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA aumentó el AUC de pitavastatina, un sustrato de OATP1B1, en 1,2 veces. La administración conjunta con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA puede aumentar las exposiciones de los medicamentos que son sustratos de estos transportadores, como las estatinas, gliburida, nateglinida y repaglinida. Cuando se utiliza de forma concomitante con sustratos de OATP1B1 u OATP1B3, se debe utilizar con precaución y se debe controlar adecuadamente a los pacientes. La bilirrubina es un sustrato de

OATP1B1 y OATP1B3. En el estudio 445-102, se observaron ligeros aumentos de la bilirrubina total media (cambio de hasta 4,0  $\mu\text{mol/l}$  desde el valor basal). Este hallazgo es coherente con la inhibición *in vitro* de los transportadores de bilirrubina, OATP1B1 y OATP1B3, por ELX y M23-ELX.

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

#### Anticonceptivos hormonales

Se ha estudiado IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA con etinilestradiol/levonorgestrel, y se observó que no tenía un efecto clínico significativo en la exposición al anticonceptivo oral. No se espera que IVA/TEZ/ELX e IVA afecten a la eficacia de los anticonceptivos orales.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

#### Lactancia

Los datos limitados muestran que ELX, TEZ e IVA se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de ELX, TEZ e IVA en la fertilidad en seres humanos. TEZ no afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones clínicamente relevantes. ELX e IVA afectaron a la fertilidad de las ratas (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña. Se han comunicado casos de mareos en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, TEZ/IVA en combinación con IVA, así como con IVA (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 12 años o mayores que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA fueron cefalea (17,3 %), diarrea (12,9 %), infección de las vías respiratorias altas (11,9 %) y aumento de las aminotransferasas (10,9 %).

Se notificaron reacciones adversas graves de exantema en pacientes de 12 años o mayores 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.

<b>Tabla 4: Reacciones adversas</b>		
<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección de las vías respiratorias altas*, nasofaringitis	muy frecuentes
	Rinitis*, gripe*	frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia*	frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Depresión	frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea*, mareos*	muy frecuentes
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Dolor de oído, molestia en el oído, acúfenos, hiperemia de la membrana timpánica, trastorno vestibular	frecuentes
	Taponamiento del oído	poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Dolor bucofaringeo, congestión nasal*	muy frecuentes
	Rinorrea*, congestión de los senos paranasales, eritema faríngeo, respiración anómala*	frecuentes
	Sibilancias*	poco frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea*, dolor abdominal*	muy frecuentes
	Náuseas, dolor abdominal alto*, flatulencia*	frecuentes
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Aumento de las transaminasas	muy frecuentes
	Alanina aminotransferasa elevada*	muy frecuentes
	Aspartato aminotransferasa elevada*	muy frecuentes
	Daño hepático <sup>†</sup>	frecuencia no conocida
	Aumento de la bilirrubina total <sup>†</sup>	frecuencia no conocida
	Exantema*	muy frecuentes

<b>Tabla 4: Reacciones adversas</b>		
<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Acné*, prurito*	frecuentes
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Bulto en la mama	frecuentes
	Inflamación de la mama, ginecomastia, trastorno del pezón, dolor de pezón	poco frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	Bacterias en el esputo	muy frecuentes
	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. Esto también incluyó la insuficiencia hepática que llevó al trasplante en un paciente con cirrosis preexistente e hipertensión portal. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.		

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

- Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con medicamento activo de 4 semanas de duración en 107 pacientes de 12 años o mayores (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 de 12 años o mayores (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 pacientes de 6 años o mayores que pasaron del estudio 445-106, con un análisis de la parte A (96 semanas) realizado en 64 pacientes.
- Un estudio abierto de 24 semanas de duración (estudio 445-111) en 75 pacientes de 2 años a menos de 6 años.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Aumento de las aminotransferasas*

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

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 exantema*

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

hombres y del 8,3 % en mujeres en los pacientes tratados con placebo. En los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX, la incidencia de acontecimientos de exantema fue del 20,5 % en las mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales y del 13,6 % en las mujeres que no tomaban anticonceptivos hormonales (ver sección 4.4).

#### *Creatina fosfoquinasa elevada*

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

#### *Presión arterial elevada*

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

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

#### Población pediátrica

Se evaluaron los datos de seguridad de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en los estudios 102, 103, 104, 106 y 111 en 228 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).

#### *Exantema*

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 exantema, 4 (9,8 %) mujeres y 11 (32,4 %) varones.

#### *Opacidad lenticular*

Un paciente presentó un acontecimiento adverso de opacidad lenticular.

#### Otras poblaciones especiales

A excepción de las diferencias entre sexos en cuanto al exantema, el perfil de seguridad de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA fue, por lo general, similar entre todos los subgrupos de pacientes, incluido el análisis por edad, porcentaje predicho de volumen espiratorio forzado en un segundo (ppVEF<sub>1</sub>) basal y regiones geográficas.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del sistema respiratorio, código ATC: R07AX32

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Efectos en el cloruro del sudor*

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

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

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

(grupo de IVA o grupo de TEZ/IVA en combinación con IVA) fue de  $-23,1$  mmol/l (IC del 95 %:  $-26,1$ ,  $-20,1$ ;  $p < 0,0001$ ).

En el estudio 445-106 (pacientes de 6 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  $< 0,0001$ ).

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

El estudio 445-102 fue un estudio de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes que presentaban la mutación *F508del* en un alelo y una mutación MF en el segundo alelo. Los pacientes con FQ elegibles para este estudio debían tener mutaciones de clase I que predecían la ausencia de producción de proteína CFTR (incluidas las mutaciones sin sentido, las mutaciones de empalme canónico y las mutaciones de desplazamiento de marco de inserción/eliminación tanto pequeñas [ $\leq 3$  nucleótidos] y no pequeñas [ $> 3$  nucleótidos]), o mutaciones de cambio de sentido que hacen que la proteína CFTR no transporte el cloruro y no responda a IVA ni a TEZ/IVA *in vitro*. Los alelos más frecuentes con función mínima evaluados en el estudio fueron *G542X*, *W1282X*, *R553X* y *R1162X*; *621+1G*  $\rightarrow$  *T*, *1717-1G*  $\rightarrow$  *A* y *1898+1G*  $\rightarrow$  *A*; *3659delC* y *394delTT*; *CFTRdele2,3*; y *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* y *R560T*. Un total de 403 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 26,2 años) fueron aleatorizados y recibieron un placebo o IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA. Los pacientes tenían un ppVEF<sub>1</sub> en la selección de entre un 40 y un 90 %. El ppVEF<sub>1</sub> medio basal fue del 61,4 % (intervalo: 32,3 % a 97,1 %).



El estudio 445-103 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con medicamento activo, de 4 semanas de duración en pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*. Un total de 107 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 28,4 años) recibieron TEZ/IVA en combinación con IVA durante un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas y, a continuación, fueron aleatorizados y recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA o TEZ/IVA en combinación con IVA durante un periodo de tratamiento doble ciego de 4 semanas. Los pacientes tenían un ppVEF<sub>1</sub> en la selección de entre un 40 a un 90 %. El ppVEF<sub>1</sub> medio basal, tras el periodo de preinclusión fue del 60,9 % (intervalo: 35,0 %, 89,0 %).

El estudio 445-104 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con medicamento activo, de 8 semanas de duración en pacientes heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de apertura (activación) del canal o de actividad residual de CFTR (RF) en el segundo alelo. Un total de 258 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 37,7 años) recibieron IVA (F/apertura) o TEZ/IVA en combinación con IVA (F/RF) durante un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas y 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 ppVEF<sub>1</sub> en la selección de entre un 40 y un 90 %. El ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> ≥40 % y pesaban ≥15 kg en la selección. El ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> ≥70 % (ppVEF<sub>1</sub> medio basal del 89,3 % [intervalo: 44,6 %, 121,8 %]), un resultado de LCI<sub>2,5</sub> ≥7,5 (LCI<sub>2,5</sub> medio basal de 10,01 [intervalo: 6,91, 18,36]) y pesaban ≥15 kg.

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

En los estudios 445-102, 445-103, 445-104 y 445-106, 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 y 445-116 fueron elegibles para pasar a otros estudios de extensión abierta.

#### *Estudio 445-102*

En el estudio 445-102, la variable primaria fue el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> de 14,3 puntos porcentuales (IC del 95 %: 12,7; 15,8;  $p < 0,0001$ ) (ver Tabla 5). La mejoría media en el ppVEF<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> independientemente de la edad, el ppVEF<sub>1</sub> basal, el sexo y la región geográfica.

Un total de 18 pacientes que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA presentaron un ppVEF<sub>1</sub> <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<sub>1</sub> hasta la semana 24 en este subgrupo fue de 18,4 puntos porcentuales (IC del 95 %: 11,5; 25,3).

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

<b>Tabla 5: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-102)</b>			
<b>Análisis</b>	<b>Estadística</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 200</b>
<b>Primaria</b>			
ppVEF <sub>1</sub> basal	Media (DE)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> 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)
<b>Secundarias clave</b>			
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> 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 <sup>†</sup> ) 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 <sup>2</sup> )	Media (DE)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

<b>Tabla 5: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-102)</b>			
<b>Análisis</b>	<b>Estadística</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 200</b>
Cambio absoluto en el IMC desde el valor basal en la semana 24 (kg/m <sup>2</sup> )	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>ppVEF<sub>1</sub>: 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> de 10,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 7,4; 12,6; *p* <0,0001) (ver Tabla 6). Se observaron mejorías en el ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF<sub>1</sub> basal y la región geográfica. No se observaron diferencias entre estas poblaciones.

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

En un análisis *post hoc* de pacientes con uso reciente del modulador de CFTR (N = 66) y sin uso reciente del modulador de CFTR (N = 41), se observó una mejoría en el ppVEF<sub>1</sub> 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.

<b>Tabla 6: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-103)</b>			
<b>Análisis*</b>	<b>Estadística</b>	<b>TEZ/IVA en combinación con IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 55</b>
<b>Primaria</b>			
ppVEF <sub>1</sub> basal	Media (DE)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> 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)
<b>Secundarias clave</b>			
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 <sub>1</sub> : 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal de 3,7 puntos porcentuales (IC del 95 %: 2,8; 4,6; *p* <0,0001) (ver Tabla 7). Se observaron mejorías globales en el ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF<sub>1</sub> basal, la región geográfica y los grupos de genotipos (F/apertura o F/RF).

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

En un análisis de subgrupos de pacientes con el genotipo F/apertura, la diferencia del tratamiento de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA (N = 50) en comparación con IVA (N = 45) en el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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.

<b>Tabla 7: Análisis de las variables primaria y secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-104)</b>			
<b>Análisis*</b>	<b>Estadística</b>	<b>Grupo de control† N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 132</b>
<b>Primaria</b>			
ppVEF <sub>1</sub> basal	Media (DE)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> 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
<b>Secundarias clave y otras</b>			
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> : 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 8.

**Tabla 8: 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/ELX en 445-102 N = 196	TEZ/IVA en 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX en 445-103 N = 55
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> desde el valor basal* (puntos porcentuales)	n <b>Media de MC</b> IC del 95 %	136 <b>15,3</b> (13,7; 16,8)	133 <b>13,8</b> (12,3; 15,4)	32 <b>10,9</b> (8,2; 13,6)	36 <b>10,7</b> (8,1; 13,3)
Cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal* (mmol/l)	n <b>Media de MC</b> IC del 95 %	133 <b>-47,0</b> (-50,1; -43,9)	128 <b>-45,3</b> (-48,5; -42,2)	31 <b>-48,2</b> (-55,8; -40,7)	38 <b>-48,2</b> (-55,1; -41,3)
Número de exac. pulm. durante el periodo de eficacia de la triple combinación (TC) acumulado <sup>†</sup>	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 <sup>2</sup> )	n <b>Media de MC</b> IC del 95 %	144 <b>1,81</b> (1,50; 2,12)	139 <b>1,74</b> (1,43; 2,05)	32 <b>1,72</b> (1,25; 2,19)	42 <b>1,85</b> (1,41; 2,28)
Cambio absoluto en el peso corporal desde el valor basal* (kg)	n <b>Media de MC</b> IC del 95 %	144 <b>6,6</b> (5,5; 7,6)	139 <b>6,0</b> (4,9; 7,0)	32 <b>6,1</b> (4,6; 7,6)	42 <b>6,3</b> (4,9; 7,6)
Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal* (puntos)	n <b>Media de MC</b> IC del 95 %	148 <b>15,3</b> (12,3; 18,3)	147 <b>18,3</b> (15,3; 21,3)	33 <b>14,8</b> (9,7; 20,0)	42 <b>17,6</b> (12,8; 22,4)

ppVEF<sub>1</sub> = 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

\* 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).

## 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 9 para un resumen de las variables secundarias de eficacia.

<b>Tabla 9: Análisis de las variables secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (N = 66) (estudio 445-106)</b>			
<b>Análisis</b>	<b>Media basal (DE)</b>	<b>Cambio absoluto hasta la semana 12 Cambio intragrupal (IC del 95 %)</b>	<b>Cambio absoluto hasta la semana 24 Cambio intragrupal (IC del 95 %)*</b>
ppVEF <sub>1</sub> (puntos porcentuales)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
Puntuación z del IMC por edad	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30)†	n = 33 0,37 (0,26; 0,48)‡
Puntuación z del peso por edad	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18)†	n = 33 0,25 (0,16; 0,33)‡
Puntuación z de la estatura por edad	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00)†	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01)‡
Número de exacerbaciones pulmonares††	N/P	N/P	n = 66 4 (0,12)§
LCI <sub>2.5</sub>	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<sub>1</sub>: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado; IMC: índice de masa corporal; N/P: no procede; LCI: índice de aclaramiento pulmonar.

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

† En la evaluación de la semana 12.

‡ En la evaluación de la semana 24.

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

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



### Estudio 445-107

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 de la parte A se realizó a las 96 semanas en 64 pacientes pediátricos de 6 años o mayores. Con 96 semanas adicionales de tratamiento, se mostraron mejorías sostenidas en el ppVEF<sub>1</sub>, en el cloruro en el sudor, en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R y en el LCI<sub>2,5</sub>, 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<sub>2,5</sub>). 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<sub>2,5</sub> desde el valor basal hasta la semana 24 fue de -2,26 (IC del 95 %: -2,71; -1,81;  $p < 0,0001$ ).

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

**Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de ELX, TEZ e IVA en estado estacionario en pacientes con FQ de 12 años o mayores**

Dosis	Principio activo	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-24h, ee</sub> o AUC <sub>0-12h, ee</sub> (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<sub>máx</sub>: concentración máxima observada; AUC<sub>ee</sub>: Área Bajo la Curva de concentración plasmática y tiempo en estado estacionario.  
\* AUC<sub>0-24h</sub> de ELX y TEZ, y AUC<sub>0-12h</sub> 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<sub>máx</sub>) de aproximadamente 6 horas (4 a 12 horas) mientras que la mediana (intervalo) de t<sub>máx</sub> de TEZ y de IVA es de aproximadamente 3 horas (2 a 4 horas) y de 4 horas (3 a 6 horas), respectivamente. La exposición a ELX (AUC) aumenta aproximadamente de 1,9 a 2,5 veces cuando se administra con alimentos que contienen una cantidad moderada de grasas respecto de las condiciones de ayuno. La exposición de IVA aumenta aproximadamente 2,5 a 4 veces cuando se administra con alimentos que contienen grasas respecto de las condiciones de ayuno, mientras que los alimentos no tienen ningún efecto en la exposición de TEZ (ver sección 4.2).

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  $^{14}\text{C}$ -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 II o de fase III indicaron que la insuficiencia renal leve (N = 172; FGe de 60 a menos de 90 ml/min) y la insuficiencia renal moderada (N = 8; FGe de 30 a menos de 60 ml/min) no afectaron significativamente al aclaramiento de TEZ (ver las secciones 4.2 y 4.4).

## Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de ELX (244 hombres en 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.

## Pacientes de edad avanzada

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

## Población pediátrica

Las exposiciones de ELX, TEZ e IVA observadas en los estudios de fase III, determinadas mediante un análisis de la farmacocinética poblacional, se presentan por grupo de edad en la Tabla 11. Las exposiciones de ELX, TEZ e IVA en los pacientes de 2 años a menos de 18 años están dentro del intervalo observado en los pacientes de 18 años o mayores.

<b>Tabla 11. Exposiciones medias (DE) de ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ e IVA observadas en estado estacionario por grupo de edad y dosis administrada</b>						
<b>Grupo de edad/peso</b>	<b>Dosis</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ee</sub> de ELX (µg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ee</sub> de M23-ELX (µg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ee</sub> de TEZ (µg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ee</sub> de M1-TEZ (µg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-12h, ee</sub> de IVA (µg·h/ml)</b>
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 que pesan <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 que pesan ≥30 kg (N = 30)	150 mg de IVA cada 12 horas/ 100 mg de TEZ al día/ 200 mg de ELX al día	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Pacientes adolescentes (12 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<sub>ee</sub>: 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  $\geq 25$  mg/kg/día.

Se observó transferencia de ELX a través de la placenta en ratas preñadas.

### Tezacaftor

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

Los estudios de toxicidad en ratas jóvenes expuestas durante los días posnatales 7 a 35 (DPN 7-35) mostraron mortalidad y agonía, incluso a dosis bajas. Los hallazgos estaban relacionados con la dosis y, por lo general, eran más graves cuando la administración de tezacaftor se iniciaba antes en el periodo posnatal. La exposición en ratas a partir del DPN 21-49 no mostró toxicidad a la dosis más alta, que era aproximadamente dos veces la exposición humana prevista. Tezacaftor y su metabolito, M1 TEZ, son sustratos de la glicoproteína P. Niveles cerebrales más bajos de actividad de la glicoproteína P en ratas más jóvenes dieron lugar a niveles cerebrales más altos de tezacaftor y M1 TEZ. Es probable que estos hallazgos no sean relevantes para la población pediátrica indicada de 2 años o mayores, 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/elixacaftor

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

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

#### Recubrimiento del comprimido

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

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

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

3 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**

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

Envase de 56 comprimidos (4 tarjetas blister de 14 comprimidos cada uno).

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1468/001  
EU/1/20/1468/002

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

Fecha de la primera autorización: 21/agosto/2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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



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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kaftrio 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 de color blanco a blanquecino, endulzado y sin sabor, 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 *F508del* en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

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

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.

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;

#### **O**

- 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).

Edad	Peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
2 años a menos de 6 años	10 kg a <14 kg	Alternar cada día: <ul style="list-style-type: none"> <li>• un sobre de 60 mg de ivacaftor/40 mg de tezacaftor/80 mg de elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) granulado el primer día</li> <li>• un sobre de 59,5 mg de ivacaftor (IVA) granulado al día siguiente</li> </ul>	Un sobre de 60 mg de IVA/40 mg de TEZ/80 mg de ELX granulado dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.
		Ningún sobre de IVA granulado por la noche.	Ningún sobre de IVA granulado por la noche.
2 años a menos de 6 años	≥14 kg	Alternar cada día: <ul style="list-style-type: none"> <li>• un sobre de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) granulado el primer día</li> <li>• un sobre de 75 mg de ivacaftor (IVA) granulado al día siguiente</li> </ul>	Un sobre de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ/100 mg de ELX granulado dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.

		Ningún sobre de IVA granulado por la noche.	Ningún sobre de IVA granulado por la noche.
--	--	---	---

### 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).

<b>Tabla 3: Recomendación de uso en pacientes de 2 años a menos de 6 años con insuficiencia hepática</b>				
<b>Edad</b>	<b>Peso</b>	<b>Leve (Child-Pugh Clase A)</b>	<b>Moderada (Child-Pugh Clase B)</b>	<b>Grave (Child-Pugh Clase C)</b>
2 años a menos de 6 años	10 kg a <14 kg	No es necesario ajustar la dosis	<p><b>No se recomienda el uso.</b> 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"> <li>• días 1 a 3: un sobre de 60 mg de IVA/40 mg de TEZ y 80 mg de ELX granulado cada día</li> <li>• día 4: ninguna dosis</li> <li>• días 5 a 6: un sobre de 60 mg de IVA/40 mg de TEZ y 80 mg de ELX granulado cada día</li> <li>• día 7: ninguna dosis</li> </ul> <p>Repetir la pauta posológica anterior cada semana.</p> <p>No se debe tomar la dosis de la noche del granulado de IVA.</p>	No se debe utilizar

2 años a menos de 6 años	≥14 kg	No es necesario ajustar la dosis	<p><b>No se recomienda el uso.</b> 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"> <li>• días 1 a 3: un sobre de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ y 100 mg de ELX granulado cada día</li> <li>• día 4: ninguna dosis</li> <li>• días 5 a 6: un sobre de 75 mg de IVA/50 mg de TEZ y 100 mg de ELX granulado cada día</li> <li>• día 7: ninguna dosis</li> </ul> <p>Repetir la pauta posológica anterior cada semana.</p> <p>No se debe tomar la dosis de la noche del granulado de IVA.</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 en niños menores de 6 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

En un paciente con cirrosis e hipertensión portal, se ha notificado insuficiencia hepática que ha llevado a un trasplante mientras recibía IVA/TEZ/ELX en combinación con ivacaftor. IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente (p. ej., cirrosis, hipertensión portal) y solo si se espera que los beneficios superen los riesgos. Si se utiliza en estos pacientes, deben ser supervisados estrechamente tras el inicio del tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Es frecuente el aumento de las aminotransferasas en los pacientes con FQ. 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. En el caso de ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN, se debe interrumpir la administración y los pacientes deben ser controlados estrechamente mediante pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

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

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

#### 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. 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, y de acudir inmediatamente al médico si se presentan estos síntomas.

#### Insuficiencia renal

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

## Pacientes después de un trasplante de órganos

IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados. Ver sección 4.5 para las interacciones con los inmunosupresores de uso frecuente.

## Acontecimientos de exantema

La incidencia de acontecimientos de exantema fue mayor en las mujeres que en los hombres, especialmente en las mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales. No se puede descartar un papel de los anticonceptivos hormonales en la aparición de exantema. En las pacientes que tomen anticonceptivos hormonales y presenten exantema, se debe considerar la interrupción del tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA y anticonceptivos hormonales. Tras remitir el exantema, se debe considerar si es adecuado reanudar IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA sin los anticonceptivos hormonales. Si el exantema no reaparece, se puede considerar la reanudación de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8).

## Población de edad avanzada

Los estudios clínicos de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si la respuesta en estos pacientes es diferente a la obtenida en adultos más jóvenes. Las recomendaciones posológicas se basan en el perfil farmacocinético y los conocimientos obtenidos a partir de los estudios con tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) en combinación con ivacaftor (IVA) e ivacaftor (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 corticosteroides, 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 23 mg de sodio (1 mmol) 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, rifabutin, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*)

#### *Inhibidores de CYP3A*

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

Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A:

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

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

Ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A:

- fluconazol
- eritromicina

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

#### *Capacidad de interacción con los transportadores*

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

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



tanto, se recomienda precaución cuando se utilicen inhibidores de la P-gp (p. ej., ciclosporina) junto con IVA/TEZ/ELX.

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

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

##### *Sustratos de CYP2C9*

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

##### *Capacidad de interacción con los transportadores*

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

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

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

#### Anticonceptivos hormonales

Se ha estudiado IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA con etinilestradiol/levonorgestrel, y se observó que no tenía un efecto clínico significativo en la exposición al anticonceptivo oral. No se espera que IVA/TEZ/ELX e IVA afecten a la eficacia de los anticonceptivos orales.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de ELX, TEZ o IVA en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni

indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de IVA/TEZ/ELX durante el embarazo.

### Lactancia

Los datos limitados muestran que ELX, TEZ e IVA se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de ELX, TEZ e IVA en la fertilidad en seres humanos. TEZ no afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones clínicamente relevantes. ELX e IVA afectaron a la fertilidad de las ratas (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña. Se han comunicado casos de mareos en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, TEZ/IVA en combinación con IVA, así como con IVA (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 12 años o mayores que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA fueron cefalea (17,3 %), diarrea (12,9 %), infección de las vías respiratorias altas (11,9 %) y aumento de las aminotransferasas (10,9 %).

Se notificaron reacciones adversas graves de exantema en pacientes de 12 años o mayores 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.

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección de las vías respiratorias altas*, nasofaringitis	muy frecuentes
	Rinitis*, gripe*	frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia*	frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Depresión	frecuencia no conocida

<b>Tabla 4: Reacciones adversas</b>		
<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea <sup>*</sup> , mareos <sup>*</sup>	muy frecuentes
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Dolor de oído, molestia en el oído, acúfenos, hiperemia de la membrana timpánica, trastorno vestibular	frecuentes
	Taponamiento del oído	poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Dolor bucofaringeo, congestión nasal <sup>*</sup>	muy frecuentes
	Rinorrea <sup>*</sup> , congestión de los senos paranasales, eritema faríngeo, respiración anómala <sup>*</sup>	frecuentes
	Sibilancias <sup>*</sup>	poco frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea <sup>*</sup> , dolor abdominal <sup>*</sup>	muy frecuentes
	Náuseas, dolor abdominal alto <sup>*</sup> , flatulencia <sup>*</sup>	frecuentes
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Aumento de las transaminasas	muy frecuentes
	Alanina aminotransferasa elevada <sup>*</sup>	muy frecuentes
	Aspartato aminotransferasa elevada <sup>*</sup>	muy frecuentes
	Daño hepático <sup>†</sup>	frecuencia no conocida
	Aumento de la bilirrubina total <sup>†</sup>	frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Exantema <sup>*</sup>	muy frecuentes
	Acné <sup>*</sup> , prurito <sup>*</sup>	frecuentes
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Bulto en la mama	frecuentes
	Inflamación de la mama, ginecomastia, trastorno del pezón, dolor de pezón	poco frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	Bacterias en el esputo	muy frecuentes
	Creatina fosfoquinasa en sangre elevada <sup>*</sup>	muy frecuentes
	Presión arterial elevada <sup>*</sup>	poco frecuentes

<sup>\*</sup> Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA.

<sup>†</sup> 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. Esto también incluyó la insuficiencia hepática que llevó al trasplante en un paciente con cirrosis preexistente e hipertensión portal. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

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

- Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con medicamento activo de 4 semanas de duración en 107 pacientes de 12 años o mayores (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 de 12 años o mayores (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 pacientes de 6 años o mayores que pasaron del estudio 445-106, con un análisis de la parte A (96 semanas) realizado en 64 pacientes.

- Un estudio abierto de 24 semanas de duración (estudio 445-111) en 75 pacientes de 2 años a menos de 6 años.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Aumento de las aminotransferasas*

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

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 exantema*

En el estudio 445-102, la incidencia de acontecimientos de exantema (p. ej., exantema, exantema prurítico) fue del 10,9 % en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX y del 6,5 % en los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos de exantema fueron, por lo general, de intensidad leve o moderada. La incidencia de acontecimientos de exantema según el sexo de los pacientes fue del 5,8 % en hombres y del 16,3 % en mujeres en los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX, y del 4,8 % en hombres y del 8,3 % en mujeres en los pacientes tratados con placebo. En los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX, la incidencia de acontecimientos de exantema fue del 20,5 % en las mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales y del 13,6 % en las mujeres que no tomaban anticonceptivos hormonales (ver sección 4.4).

#### *Creatina fosfoquinasa elevada*

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

#### *Presión arterial elevada*

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

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

### Población pediátrica

Se evaluaron los datos de seguridad de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA en los estudios 102, 103, 104, 106 y 111 en 228 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).

#### *Exantema*

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 exantema, 4 (9,8 %) mujeres y 11 (32,4 %) varones.

#### *Opacidad lenticular*

Un paciente presentó un acontecimiento adverso de opacidad lenticular.

#### Otras poblaciones especiales

A excepción de las diferencias entre sexos en cuanto al exantema, el perfil de seguridad de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA fue, por lo general, similar entre todos los subgrupos de pacientes, incluido el análisis por edad, porcentaje predicho de volumen espiratorio forzado en un segundo (ppVEF<sub>1</sub>) basal y regiones geográficas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del sistema respiratorio, código ATC: R07AX32

#### Mecanismo de acción

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

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

## Efectos farmacodinámicos

### *Efectos en el cloruro del sudor*

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

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

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

En el estudio 445-106 (pacientes de 6 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 %:  $-61,3$ ;  $-54,6$ ).

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

El estudio 445-102 fue un estudio de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes que presentaban la mutación *F508del* en un alelo y una mutación MF en el segundo alelo. Los pacientes con FQ elegibles para este estudio debían tener mutaciones de clase I que precedían 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 [ $\leq 3$  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 de 12 años o mayores (edad media: 26,2 años) fueron aleatorizados y recibieron un placebo o IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA. Los pacientes tenían un ppVEF<sub>1</sub> en la selección de entre un 40 y un 90 %. El ppVEF<sub>1</sub> medio basal fue del 61,4 % (intervalo: 32,3 % a 97,1 %).

El estudio 445-103 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con medicamento activo, de 4 semanas de duración en pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*. Un total de 107 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 28,4 años) recibieron TEZ/IVA en combinación con IVA durante un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas y, a continuación, fueron aleatorizados y recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA o TEZ/IVA en combinación con IVA durante un periodo de tratamiento doble ciego de 4 semanas. Los pacientes tenían un ppVEF<sub>1</sub> en la selección de entre un 40 a un 90 %. El ppVEF<sub>1</sub> medio basal, tras el periodo de preinclusión fue del 60,9 % (intervalo: 35,0 %, 89,0 %).

El estudio 445-104 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con medicamento activo, de 8 semanas de duración en pacientes heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de apertura (activación) del canal o de actividad residual de CFTR (RF) en el segundo alelo. Un total de 258 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 37,7 años) recibieron IVA (F/apertura) o TEZ/IVA en combinación con IVA (F/RF) durante un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas y 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 ppVEF<sub>1</sub> en la selección de entre un 40 y un 90 %. El ppVEF<sub>1</sub> 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  $\geq 30$  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 ppVEF<sub>1</sub>  $\geq 40$  % y pesaban  $\geq 15$  kg en la selección. El ppVEF<sub>1</sub> 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  $\geq$ 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 ppVEF<sub>1</sub>  $\geq$ 70 % (ppVEF<sub>1</sub> medio basal del 89,3 % [intervalo: 44,6 %, 121,8 %]), un resultado de LCI<sub>2,5</sub>  $\geq$ 7,5 (LCI<sub>2,5</sub> medio basal de 10,01 [intervalo: 6,91, 18,36]) y pesaban  $\geq$ 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  $\geq$ 14 kg recibieron 75 mg de IVA cada 12 horas/50 mg de TEZ al día/100 mg de ELX al día.

En los estudios 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 y 445-111, 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  $\geq$ 3 veces el LSN o bilirrubina total  $\geq$ 2 veces el LSN). En el estudio 445-111, también se excluyó a los pacientes con ALAT o ASAT  $\geq$ 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 445-111 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> de 14,3 puntos porcentuales (IC del 95 %: 12,7; 15,8;  $p < 0,0001$ ) (ver Tabla 5). La mejoría media en el ppVEF<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> independientemente de la edad, el ppVEF<sub>1</sub> basal, el sexo y la región geográfica.

Un total de 18 pacientes que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA presentaron un ppVEF<sub>1</sub> <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<sub>1</sub> hasta la semana 24 en este subgrupo fue de 18,4 puntos porcentuales (IC del 95 %: 11,5; 25,3).

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



<b>Tabla 5: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-102)</b>			
<b>Análisis</b>	<b>Estadística</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 200</b>
<b>Primaria</b>			
ppVEF <sub>1</sub> basal	Media (DE)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> 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)
<b>Secundarias clave</b>			
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> 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 <sup>†</sup> ) 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 <sup>2</sup> )	Media (DE)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Cambio absoluto en el IMC desde el valor basal en la semana 24 (kg/m <sup>2</sup> )	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>ppVEF<sub>1</sub>: 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> de 10,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 7,4; 12,6; *p* <0,0001) (ver Tabla 6). Se observaron mejorías en el ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF<sub>1</sub> basal y la región geográfica. No se observaron diferencias entre estas poblaciones.

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

En un análisis *post hoc* de pacientes con uso reciente del modulador de CFTR (N = 66) y sin uso reciente del modulador de CFTR (N = 41), se observó una mejoría en el ppVEF<sub>1</sub> 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.

<b>Tabla 6: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-103)</b>			
<b>Análisis*</b>	<b>Estadística</b>	<b>TEZ/IVA en combinación con IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 55</b>
<b>Primaria</b>			
ppVEF <sub>1</sub> basal	Media (DE)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> 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)
<b>Secundarias clave</b>			
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 <sub>1</sub> : 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal de 3,7 puntos porcentuales (IC del 95 %: 2,8; 4,6; *p* <0,0001) (ver Tabla 7). Se observaron mejorías globales en el ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF<sub>1</sub> basal, la región geográfica y los grupos de genotipos (F/apertura o F/RF).

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

En un análisis de subgrupos de pacientes con el genotipo F/apertura, la diferencia del tratamiento de IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA (N = 50) en comparación con IVA (N = 45) en el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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.

<b>Tabla 7: Análisis de las variables primaria y secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-104)</b>			
<b>Análisis*</b>	<b>Estadística</b>	<b>Grupo de control<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA N = 132</b>
<b>Primaria</b>			
ppVEF <sub>1</sub> basal	Media (DE)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> 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
<b>Secundarias clave y otras</b>			
Cambio absoluto en el ppVEF <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> : 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.			
<sup>†</sup> 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 8.

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

ppVEF<sub>1</sub> = 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

\* 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).

## 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 9 para un resumen de las variables secundarias de eficacia.

<b>Tabla 9: Análisis de las variables secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (N = 66) (estudio 445-106)</b>			
<b>Análisis</b>	<b>Media basal (DE)</b>	<b>Cambio absoluto hasta la semana 12 Cambio intragrupal (IC del 95 %)</b>	<b>Cambio absoluto hasta la semana 24 Cambio intragrupal (IC del 95 %)*</b>
ppVEF <sub>1</sub> (puntos porcentuales)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
Puntuación z del IMC por edad	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30)†	n = 33 0,37 (0,26; 0,48)‡
Puntuación z del peso por edad	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18)†	n = 33 0,25 (0,16; 0,33)‡
Puntuación z de la estatura por edad	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00)†	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01)‡
Número de exacerbaciones pulmonares††	N/P	N/P	n = 66 4 (0,12)§
LCI <sub>2.5</sub>	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<sub>1</sub>: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado; IMC: índice de masa corporal; N/P: no procede; LCI: índice de aclaramiento pulmonar.

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

† En la evaluación de la semana 12.

‡ En la evaluación de la semana 24.

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

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

### Estudio 445-107

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 de la parte A se realizó a las 96 semanas en 64 pacientes pediátricos de 6 años o mayores. Con 96 semanas adicionales de tratamiento, se mostraron mejorías sostenidas en el ppVEF<sub>1</sub>, en el cloruro en el sudor, en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R y en el LCI<sub>2.5</sub>, 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<sub>2.5</sub>). 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<sub>2.5</sub> 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<sub>2.5</sub> desde el valor basal hasta la semana 24. Ver la Tabla 10 para un resumen de las variables secundarias de eficacia.

<b>Tabla 10: Análisis de las variables secundarias de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 445-111)</b>	
<b>Análisis</b>	<b>Cambio intragrupal (IC del 95 %) para IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA</b>
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 <sub>2.5</sub> 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 de 3 años o mayores en la selección.	

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de ELX, de TEZ y de IVA es similar entre los sujetos adultos sanos y los pacientes con FQ. Después de iniciar la administración de ELX y TEZ una vez al día y de IVA dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de ELX, TEZ e IVA alcanzan el estado estacionario en el plazo de 7 días aproximadamente en el caso de ELX, en el plazo de 8 días en el caso de TEZ y en el plazo de 3 a 5 días en el caso de IVA. Tras la administración de IVA/TEZ/ELX hasta alcanzar el estado estacionario, la proporción de acumulación es de aproximadamente 3,6 para ELX, 2,8 para TEZ y 4,7 para IVA. Los parámetros farmacocinéticos clave de ELX, TEZ e IVA en estado estacionario en los pacientes con FQ de 12 años o mayores se muestran en la Tabla 11.

<b>Tabla 11: Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de ELX, TEZ e IVA en estado estacionario en pacientes con FQ de 12 años o mayores</b>			
<b>Dosis</b>	<b>Principio activo</b>	<b>C<sub>máx</sub> (µg/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ee 0</sub> AUC<sub>0-12h, ee</sub> (µg·h/ml)*</b>
<b>150 mg de IVA cada 12 horas/100 mg de TEZ y 200 mg de ELX una vez al día</b>	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 <sub>máx</sub> : concentración máxima observada; AUC <sub>ee</sub> : área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo en estado estacionario. * AUC <sub>0-24h</sub> de ELX y TEX, y AUC <sub>0-12h</sub> 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<sub>máx</sub>) de aproximadamente 6 horas (4 a 12 horas) mientras que la mediana (intervalo) de t<sub>máx</sub> de TEZ y de IVA es de aproximadamente 3 horas (2 a 4 horas) y de 4 horas (3 a 6 horas), respectivamente. La exposición a ELX (AUC) aumenta aproximadamente de 1,9 a 2,5 veces cuando se administra con alimentos que contienen una cantidad moderada de grasas respecto de las condiciones de ayuno. La exposición de IVA aumenta aproximadamente 2,5 a 4 veces cuando se administra con alimentos que contienen grasas respecto de las condiciones de ayuno, mientras que los alimentos no tienen ningún efecto en la exposición de TEZ (ver sección 4.2).

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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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  $C_{m\acute{a}x}$  de ELX, un aumento del 73 % en el AUC y un aumento del 70 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  de M23-ELX, un aumento del 20 % en el AUC y una  $C_{m\acute{a}x}$  similar de TEZ, una reducción del 22 % en el AUC y una reducción del 20 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  de M1-TEZ, y un aumento de 1,5 veces en el AUC y un aumento del 10 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  de IVA, en 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  $C_{m\acute{a}x}$ , 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  $C_{m\acute{a}x}$  de TEZ, y un aumento de 1,5 veces en el AUC pero una  $C_{m\acute{a}x}$  similar de IVA, en 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 II o de fase III indicaron que la insuficiencia renal leve (N = 172; FGe de 60 a menos de 90 ml/min) y la insuficiencia renal moderada (N = 8; FGe de 30 a menos de 60 ml/min) no afectaron significativamente al aclaramiento de TEZ (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de ELX (244 hombres en 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.

### Pacientes de edad avanzada

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

### Población pediátrica

Las exposiciones de ELX, TEZ e IVA observadas en los estudios de fase III, determinadas mediante un análisis de la farmacocinética poblacional, se presentan por grupo de edad en la Tabla 12. 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 de 18 años o mayores.

<b>Tabla 12. Exposiciones medias (DE) de ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ e IVA observadas en estado estacionario por grupo de edad y dosis administrada</b>						
<b>Grupo de edad/peso</b>	<b>Dosis</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ee</sub> de ELX (µg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ee</sub> de M23-ELX (µg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ee</sub> de TEZ (µg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h, ee</sub> de M1-TEZ (µg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-12h, ee</sub> de IVA (µg·h/ml)</b>
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)	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<sub>ee</sub>: 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  $\geq 25$  mg/kg/día.

Se observó transferencia de ELX a través de la placenta en ratas preñadas.

### Tezacaftor

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

Los estudios de toxicidad en ratas jóvenes expuestas durante los días posnatales 7 a 35 (DPN 7-35) mostraron mortalidad y agonía, incluso a dosis bajas. Los hallazgos estaban relacionados con la dosis y, por lo general, eran más graves cuando la administración de tezacaftor se iniciaba antes en el periodo posnatal. La exposición en ratas a partir del DPN 21-49 no mostró toxicidad a la dosis más alta, que era aproximadamente dos veces la exposición humana prevista. Tezacaftor y su metabolito, M1 TEZ, son sustratos de la glicoproteína P. Niveles cerebrales más bajos de actividad de la glicoproteína P en ratas más jóvenes dieron lugar a niveles cerebrales más altos de tezacaftor y M1 TEZ. Es probable que estos hallazgos no sean relevantes para la población pediátrica indicada de 2 años o mayores, 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/elixacaftor

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 (E551)  
Croscarmelosa sódica (E468)  
Hipromelosa (E464)  
Succinato acetato de hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio (E470b)  
Manitol (E421)  
Laurilsulfato sódico (E487)  
Sucralosa (E955)

### **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 F2, Northwood Court, Santry,  
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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Almac Pharma Services 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:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p><b>Estudio posautorización de eficacia (EPAE):</b> 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.</p>	<p>Presentación del protocolo completo antes de junio de 2024</p> <p>Inscripción finalizada antes de diciembre de 2024</p> <p>Fecha límite del informe final: 31 de diciembre de 2029</p>

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

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

EU/1/20/1468/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Kaftrio 37,5/25/50 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 F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Irlanda

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

EU/1/20/1468/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

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

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

EU/1/20/1468/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Kaftrio 75/50/100 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 F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Irlanda

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

EU/1/20/1468/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

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 y tómeselo todo.

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 y tómeselo todo.

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 (Ireland) Limited

## **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 y tómese todo.

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 y tómeselo todo.

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 (Ireland) Limited

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

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

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

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

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

### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Kaftrio y para qué se utiliza

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

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

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

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

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

### Niños menores de 6 años

No dé este medicamento a niños menores de 6 años, ya que se desconoce si 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 cardiacos** (se utilizan para el tratamiento de algunas afecciones del corazón). Estos incluyen digoxina.
- **Anticoagulantes** (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre). Estos incluyen warfarina.

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

#### **Toma de Kaftrio con alimentos y bebidas**

Evite los alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento, ya que pueden aumentar los efectos adversos de Kaftrio al aumentar la cantidad de Kaftrio en 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 excretan en la leche materna. Su médico considerará el beneficio de la lactancia para su niño y el beneficio del tratamiento para usted a fin de ayudarle a decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **Kaftrio contiene sodio**

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

### **3. Cómo tomar Kaftrio**

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

Su médico determinará la dosis correcta para usted.

Kaftrio se toma normalmente con ivacaftor.

#### **Dosis recomendada para pacientes de 6 años o más**

<b>Edad</b>	<b>Peso</b>	<b>Dosis de la mañana</b>	<b>Dosis de la noche</b>
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 enfermedad hepática grave. El empeoramiento de la función hepática puede ser grave y puede requerir un trasplante. El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es frecuente en los pacientes con FQ. Los siguientes pueden ser signos de problemas hepáticos:

- Dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago (zona abdominal).

- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- Pérdida de apetito.
- Náuseas o vómitos.
- Orina de color oscuro.

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

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

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

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

**Informe a su médico inmediatamente** si presenta erupción cutánea.

**Otros efectos adversos observados con Kaftrio:**

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

- Dolor de cabeza.
- Mareos.
- Infección en las vías respiratorias altas (resfriado común).
- Dolor bucofaríngeo (dolor de garganta).
- Congestión nasal.
- Dolor de estómago o abdominal.
- Diarrea.
- Aumento de las enzimas hepáticas (signos de estrés en el hígado).
- Cambios en el tipo de bacterias en el moco.
- 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)

- Daño en el hígado (lesión hepática).
- Aumento de la bilirrubina (análisis de sangre hepático).

## Efectos adversos adicionales en adolescentes

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

## Comunicación de efectos adversos

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

## 5. Conservación de Kaftrio

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Kaftrio

- Los principios activos son ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor.

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

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

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

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

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

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

### Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

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



**Titular de la autorización de comercialización**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Irlanda  
Tel.: +353 (0)1 761 7299

**Responsable de la fabricación**

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

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

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Рuh:  
+353 (0) 1 761 7299

**Ελλάδα**

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη  
Εταιρία  
Τηλ: +30 (211) 2120535

**España**

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.  
Tel: + 34 91 7892800

**Italia**

Vertex Pharmaceuticals  
(Italy) S.r.l.  
Tel: +39 0697794000

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

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

## 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

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

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de 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 *F508del*** en el gen *CFTR* (*regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística*). Kaftrio está concebido como un tratamiento a largo plazo.

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

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

Kaftrio (tomado junto con ivacaftor) le ayuda 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.
- 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 y comportamientos suicidas) 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.
- **Consulte al médico de su hijo si tiene problemas renales** o los ha tenido anteriormente.
- **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**

<b>Edad</b>	<b>Peso</b>	<b>Dosis de la mañana</b>	<b>Dosis de la noche</b>
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).
  - 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, dásela 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 enfermedad hepática grave. El empeoramiento de la función hepática puede ser grave y puede requerir un trasplante. El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es frecuente en los pacientes con FQ. Los siguientes pueden ser signos de problemas hepáticos:

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

- Orina de color oscuro.

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

**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 cutánea (más frecuente en mujeres que en hombres).

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

**Otros efectos adversos observados con Kaftrio:**

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

- Dolor de cabeza.
- Mareos.
- Infección en las vías respiratorias altas (resfriado común).
- Dolor bucofaríngeo (dolor de garganta).
- Congestión nasal.
- Dolor de estómago o abdominal.
- Diarrea.
- Aumento de las enzimas hepáticas (signos de estrés en el hígado).
- Cambios en el tipo de bacterias en el moco.
- 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)

- Daño en el hígado (lesión hepática).
- Aumento de la bilirrubina (análisis de sangre hepático).

**Efectos adversos adicionales en adolescentes**

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

### **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 (E551), croscarmelosa sódica (E468), hipromelosa (E464), succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio (E470b), manitol (E421), laurilsulfato sódico (E487) y sucralosa (E955).

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, endulzado y sin sabor contenido en un sobre sellado.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulado es un granulado de color blanco a blanquecino, endulzado y sin sabor 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 F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Irlanda  
Tel.: +353 (0)1 761 7299

**Responsable de la fabricación**

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

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

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:  
+353 (0) 1 761 7299

**Ελλάδα**

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη  
Εταιρία  
Τηλ: +30 (211) 2120535

**España**

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.  
Tel: + 34 91 7892800

**Italia**

Vertex Pharmaceuticals  
(Italy) S.r.l.  
Tel: +39 0697794000

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

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



**ANEXO IV**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS  
CONDICIONES  
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En su reunión plenaria de noviembre, el PRAC recomendó actualizar el texto relativo a la lactancia materna en los procedimientos de evaluación única de los informes periódicos de seguridad por principio activo (PSUSA) para el monocomponente ivacaftor y la combinación ivacaftor/tezacaftor con el fin de reflejar los datos disponibles. Dado que Kaftrio contiene las sustancias mencionadas, la misma actualización se aplica también a las combinaciones triples.

Habiendo revisado la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización