

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ALYFTREK de forma segura y eficaz. Consulte la Información de Prescripción completa de ALYFTREK.

ALYFTREK (comprimidos de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor), para uso oral

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2024

ADVERTENCIA: DAÑO HEPÁTICO E INSUFICIENCIA HEPÁTICA INDUCIDOS POR FÁRMACOS

Consulte la Información de Prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

- Se han observado niveles elevados de transaminasas en pacientes tratados con ALYFTREK (5.1, 6).
- Se notificaron casos graves y potencialmente mortales de daño hepático e insuficiencia hepática inducidos por fármacos que condujeron al trasplante y a la muerte en pacientes que tomaban ELX/TEZ/IVA, un medicamento que tiene principios activos similares o iguales que ALYFTREK (5.1).
- Controle las pruebas de la función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina) en todos los pacientes antes de iniciar ALYFTREK, todos los meses durante los primeros 6 meses, cada 3 meses durante los siguientes 12 meses, luego al menos una vez al año (2.1, 5.1).
- Interrumpa ALYFTREK en caso de elevaciones significativas en las pruebas de la función hepática o signos o síntomas de daño hepático. Siga de cerca a los pacientes con monitoreo clínico y de laboratorio hasta que se resuelvan las anomalías (5.1).
- Reanude ALYFTREK si las anomalías se resuelven y solo si se espera que el beneficio supere el riesgo (5.1).
- ALYFTREK no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática aguda (clase C de Child-Pugh). ALYFTREK no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) (2.4, 5.1, 8.7, 12.3).

INDICACIONES Y USO

ALYFTREK es una combinación de deutivacaftor, un potenciador del CFTR, tezacaftor y vanzacaftor indicada para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años o más, que presentan al menos una mutación *F508del* u otra mutación con respuesta en el gen *CFTR*. (1, 12.1)

Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un análisis mutacional del gen de la FQ aprobado por la FDA para confirmar la presencia de al menos una mutación indicada. (1, 12.1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Antes de iniciar la administración de ALYFTREK, realice pruebas de la función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) en todos los pacientes. Controle las pruebas de la función hepática todos los meses durante los primeros 6 meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante los siguientes 12 meses, y luego, al menos una vez al año. (2.1, 5.1)

Posología recomendada para pacientes adultos y pediátricos de 6 años o más (con alimentos que contengan grasas) (2.2)

Edad	Peso	Posología oral una vez al día
De 6 años a menos de 12 años	Menos de 40 kg	Tres comprimidos de vanzacaftor 4 mg/tezacaftor 20 mg/deutivacaftor 50 mg
	40 kg o más	Dos comprimidos de vanzacaftor 10 mg/tezacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg
12 años o más	Cualquier peso	Dos comprimidos de vanzacaftor 10 mg/tezacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg

- No debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática aguda. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada a menos que el beneficio supere el riesgo. Si se utiliza, no se recomienda ajustar la dosis. Las pruebas de la función hepática deben monitorearse atentamente. (2.4, 5.1, 6.1, 8.7)
- Consulte la Información de Prescripción completa para conocer las modificaciones de posología para el uso concomitante de ALYFTREK con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. (2.3, 5.5, 7.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- Combinación de dosis fija que contiene vanzacaftor 4 mg, tezacaftor 20 mg y deutivacaftor 50 mg. (3)
- Combinación de dosis fija que contiene vanzacaftor 10 mg, tezacaftor 50 mg y deutivacaftor 125 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Daño hepático e insuficiencia hepática inducidos por fármacos:** se han observado niveles elevados de transaminasas en pacientes tratados con ALYFTREK. Se han notificado casos graves y potencialmente mortales de daño hepático e insuficiencia hepática inducidos por fármacos con un medicamento que tiene principios activos similares o iguales que ALYFTREK. Realice pruebas de la función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina) en todos los pacientes antes de iniciar y durante todo el tratamiento con ALYFTREK. Interrumpa ALYFTREK en caso de elevaciones significativas en las pruebas de la función hepática o signos o síntomas de daño hepático. ALYFTREK no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática aguda (clase C de Child-Pugh). ALYFTREK no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). (2.4, 5.1, 8.7)
- **Reacciones de hipersensibilidad:** se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, posteriormente a la comercialización de medicamentos que contienen elexacaftor, tezacaftor e/ o ivacaftor. Si se presentan signos o síntomas de reacciones graves de hipersensibilidad durante el tratamiento con ALYFTREK, interrumpa el tratamiento con ALYFTREK e inicie el tratamiento adecuado. (5.2)
- **Pacientes que suspendieron o interrumpieron los medicamentos que contienen elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor debido a reacciones adversas:** considere los beneficios y los riesgos antes de usar ALYFTREK en pacientes que suspendieron o interrumpieron los medicamentos que contienen elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor debido a reacciones adversas. Si se usa ALYFTREK, controle atentamente las reacciones adversas según sea clínicamente adecuado. (5.3)
- **Eficacia reducida en pacientes con uso concomitante con inductores de CYP3A:** el uso concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A disminuyó la exposición a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor, lo que puede reducir la eficacia de ALYFTREK. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante. (5.4, 7.1)
- **Reacciones adversas con el uso concomitante de inhibidores de CYP3A:** el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A aumentó la exposición a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con ALYFTREK. Reduzca la posología de ALYFTREK con el uso concomitante. (2.3, 5.5, 7.1)
- **Cataratas:** se han notificado opacidades/cataratas no congénitas del cristalino en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 18 años o menos tratados con medicamentos que contienen ivacaftor. Se recomienda realizar exámenes oftalmológicos al inicio y de seguimiento en pacientes pediátricos tratados con ALYFTREK. (5.6, 8.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes a ALYFTREK ($\geq 5\%$ de los pacientes y con una frecuencia mayor que con ELX/TEZ/IVA en $\geq 1\%$) fueron tos, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, dolor bucofaringeo, influenza, fatiga, aumento de ALT, erupción, aumento de AST y congestión de los senos paranasales. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Vertex Pharmaceuticals Incorporated al 1-877-634-8789 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- **Inductores potentes o moderados de CYP3A:** no se recomienda el uso concomitante con ALYFTREK. (5.4, 7.1)
- **Inhibidores potentes o moderados de CYP3A:** reduzca la dosis de ALYFTREK cuando se use concomitantemente. Evite los alimentos y las bebidas que contengan pomelo (toronja). (2.3, 5.5, 7.1)

Consulte la Sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y Guía del medicamento.

Revisado: 12/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE***ADVERTENCIA: DAÑO HEPÁTICO E INSUFICIENCIA HEPÁTICA INDUCIDOS POR FÁRMACOS****1 INDICACIONES Y USO****2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Pruebas de laboratorio recomendadas antes del inicio del tratamiento con ALYFTREK y durante el tratamiento
- 2.2 Posología recomendada
- 2.3 Modificación de la posología para inhibidores potentes o moderados de CYP3A
- 2.4 Posología recomendada para pacientes con insuficiencia hepática
- 2.5 Recomendaciones sobre dosis omitida(s)

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Daño hepático e insuficiencia hepática inducidos por fármacos
- 5.2 Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia
- 5.3 Pacientes que suspendieron o interrumpieron los medicamentos que contienen elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor debido a reacciones adversas
- 5.4 Reducción de la eficacia con el uso concomitante con inductores de CYP3A
- 5.5 Reacciones adversas con el uso concomitante con inhibidores de CYP3A
- 5.6 Cataratas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de otros medicamentos y la toronja (pomelo) sobre ALYFTREK
- 7.2 Efecto de ALYFTREK sobre otros medicamentos
- 7.3 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con ALYFTREK

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

*No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: DAÑO HEPÁTICO E INSUFICIENCIA HEPÁTICA INDUCIDOS POR FÁRMACOS

Se han observado niveles elevados de transaminasas en pacientes tratados con ALYFTREK. Se notificaron casos graves y potencialmente mortales de daño hepático e insuficiencia hepática inducidos por fármacos en pacientes que tomaban un medicamento combinado de dosis fija que contenía elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, el cual tiene principios activos similares o iguales que ALYFTREK. Se ha notificado daño hepático dentro del primer mes de tratamiento y hasta 15 meses después del inicio de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6)*].

Realice pruebas de la función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) en todos los pacientes antes de iniciar la administración de ALYFTREK, todos los meses durante los primeros 6 meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante los siguientes 12 meses, y luego, al menos una vez al año. Considere un monitoreo más frecuente para pacientes con antecedentes de afección hepática o elevaciones en las pruebas de la función hepática al inicio del estudio [*consulte Posología y administración (2.1), Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6) y Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Interrumpa ALYFTREK en caso de elevaciones significativas en las pruebas de la función hepática o en caso de signos o síntomas de daño hepático. Considere la derivación a un hepatólogo. Siga de cerca a los pacientes con monitoreo clínico y de laboratorio hasta que se resuelvan las anomalías. Si las anomalías se resuelven, reanude el tratamiento solo si se espera que el beneficio supere el riesgo. Se recomienda un monitoreo más atento después de reanudar ALYFTREK [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

ALYFTREK no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática aguda (clase C de Child-Pugh). ALYFTREK no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y solo debe considerarse cuando existe una clara necesidad médica y el beneficio supera el riesgo. Si se usa, monitoree atentamente a los pacientes [*consulte Posología y administración (2.4), Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6), Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)*].

1 INDICACIONES Y USO

ALYFTREK está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años o más que presentan al menos una mutación *F508del* u otra mutación con respuesta en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*, por sus siglas en inglés) (consulte la Tabla 5) [*consulte Farmacología clínica (12.1)*].

Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un análisis mutacional del gen de la fibrosis quística (FQ) aprobado por la FDA para confirmar la presencia de al menos una mutación indicada.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Análisis de laboratorio recomendados antes del inicio del tratamiento con ALYFTREK y durante el tratamiento

Antes de comenzar a administrar ALYFTREK, realice pruebas de la función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) a todos los pacientes. Monitoree las pruebas de la función hepática todos los meses durante los primeros 6 meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante los siguientes 12 meses, y luego, al menos una vez al año. Considere realizar un monitoreo más frecuente en pacientes con antecedentes de afección hepática, elevaciones en las pruebas de la función hepática al inicio o antecedentes de elevaciones en las pruebas de la función hepática con medicamentos que contengan elexacaftor, tezacaftor e/o ivacaftor [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

2.2 Posología recomendada

La posología recomendada de ALYFTREK para pacientes adultos y pediátricos de 6 años o más se indica en la Tabla 1. Administre ALYFTREK por vía oral (trague los comprimidos enteros) con alimentos que contengan grasas, una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Algunos ejemplos

de comidas o refrigerios que contienen grasas son aquellos preparados con mantequilla o aceites o aquellos que contienen huevos, mantequilla de maní, quesos, frutos secos, leche entera o carnes.

Edad	Peso	Posología oral una vez al día
De 6 años a menos de 12 años	Menos de 40 kg	Tres comprimidos de vanzacaftor 4 mg/tezacaftor 20 mg/deutivacaftor 50 mg (dosis total de vanzacaftor 12 mg/tezacaftor 60 mg/deutivacaftor 150 mg)
	40 kg o más	Dos comprimidos de vanzacaftor 10 mg/tezacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg (dosis total de vanzacaftor 20 mg/tezacaftor 100 mg/deutivacaftor 250 mg)
12 años o más	Cualquier peso	Dos comprimidos de vanzacaftor 10 mg/tezacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg (dosis total de vanzacaftor 20 mg/tezacaftor 100 mg/deutivacaftor 250 mg)

2.3 Modificación de la posología para inhibidores potentes o moderados de CYP3A

En la Tabla 2, se describe la modificación de la posología recomendada para ALYFTREK cuando se usa concomitantemente con inhibidores potentes o moderados de CYP3A [consulte *Advertencias y Precauciones (5.5)*]. Administre ALYFTREK por vía oral (trague los comprimidos enteros) con alimentos que contengan grasas, una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

Edad	Peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
De 6 años a menos de 12 años	Menos de 40 kg	Dos comprimidos de vanzacaftor 4 mg/tezacaftor 20 mg/deutivacaftor 50 mg cada dos días (dosis total de vanzacaftor 8 mg/tezacaftor 40 mg/deutivacaftor 100 mg)	Dos comprimidos de vanzacaftor 4 mg/tezacaftor 20 mg/deutivacaftor 50 mg una vez por semana (dosis total de vanzacaftor 8 mg/tezacaftor 40 mg/deutivacaftor 100 mg)
	Mayor o igual a 40 kg	Un comprimido de vanzacaftor 10 mg/tezacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg cada dos días	Un comprimido de vanzacaftor 10 mg/tezacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg una vez por semana
12 años o más	Cualquier peso	Un comprimido de vanzacaftor 10 mg/tezacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg cada dos días	Un comprimido de vanzacaftor 10 mg/tezacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg una vez por semana

2.4 Posología recomendada para pacientes con insuficiencia hepática

- **Insuficiencia hepática aguda (clase C de Child-Pugh):** ALYFTREK no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática (HI, por sus siglas en inglés) aguda (clase C de Child-Pugh).
- **Insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh):** no se recomienda el uso de ALYFTREK en pacientes con HI moderada (clase B de Child-Pugh). El uso de ALYFTREK solo debe considerarse en pacientes con HI moderada cuando exista una clara necesidad médica y el beneficio supere el riesgo. Si se usa, la posología recomendada en pacientes con HI moderada es la misma que para pacientes con función hepática normal. Las pruebas de la función hepática deben monitorearse atentamente [consulte *Posología y administración (2.1, 2.2)*].
- **Insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh):** la posología recomendada de ALYFTREK en pacientes con HI leve (clase A de Child-Pugh) es la misma que para pacientes con función hepática normal. Las pruebas de la función hepática deben monitorearse atentamente [consulte *Posología y administración (2.1, 2.2)*].

2.5 Recomendaciones sobre dosis omitida(s)

Si han transcurrido 6 horas o menos desde que se omitió la dosis, tómela lo antes posible y continúe con el calendario original.

Si han transcurrido más de 6 horas desde que omitió la dosis, saltee la dosis omitida y continúe con el calendario original al día siguiente.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- Combinación de dosis fija que contiene vanzacaftor 4 mg (equivalente a 4.24 mg de calcio dihidrato de vanzacaftor), tezacaftor 20 mg y deutivacaftor 50 mg. Cada comprimido es de color violeta, de forma redonda, está recubierto con película y tiene grabado “V4” de un lado y del otro lado es liso.
- Combinación de dosis fija que contiene vanzacaftor 10 mg (equivalente a 10.6 mg de calcio dihidrato de vanzacaftor), tezacaftor 50 mg y deutivacaftor 125 mg. Cada comprimido es de color violeta, de forma oblonga, está recubierto con película y tiene grabado “V10” de un lado y del otro lado es liso.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Daño hepático e insuficiencia hepática inducidos por fármacos

Se han observado niveles elevados de transaminasas en pacientes tratados con ALYFTREK [*Reacciones adversas (6.1)*]. Se han notificado casos graves y potencialmente mortales de daño hepático e insuficiencia hepática inducidos por fármacos en pacientes con y sin antecedentes de afección hepática que tomaban un medicamento combinado de dosis fija que contenía elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (ELX/TEZ/IVA), el cual tiene principios activos similares o iguales que ALYFTREK. Se han notificado casos de daño hepático en el primer mes de tratamiento y hasta 15 meses después del inicio de ELX/TEZ/IVA.

Realice pruebas de la función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ALYFTREK. Realice pruebas de la función hepática todos los meses durante los primeros 6 meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante los siguientes 12 meses, y luego, al menos una vez al año. Considere realizar un monitoreo más frecuente en pacientes con antecedentes de afección hepática, elevaciones en las pruebas de la función hepática al inicio o antecedentes de elevaciones en las pruebas de la función hepática con medicamentos que contengan ELX, TEZ e/o IVA. [*Consulte Posología y administración (2.4) y Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Interrumpa el tratamiento con ALYFTREK en caso de signos o síntomas de daño hepático. Estos pueden incluir:

- Valores elevados significativos en las pruebas de la función hepática (p. ej., ALT o AST >5 veces el límite superior de lo normal [ULN, por sus siglas en inglés] o ALT o AST >3 veces el ULN con bilirrubina >2 veces el ULN)
- Signos o síntomas clínicos que indican daño hepático (p. ej., ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, ascitis)

Considere hacer una derivación a un hepatólogo y siga de cerca a los pacientes con monitoreo clínico y de laboratorio hasta que se resuelvan las anomalías. Si las anomalías se resuelven y si se espera que el beneficio supere el riesgo, reanude el tratamiento con ALYFTREK con un monitoreo atento.

ALYFTREK no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática aguda (clase C de Child-Pugh). ALYFTREK no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y solo debe considerarse cuando existe una clara necesidad médica y el beneficio supera el riesgo. Si se usa, monitoree atentamente a los pacientes [*consulte Posología y administración (2.4), Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)*].

5.2 Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos de anafilaxia, posteriormente a la comercialización de medicamentos que contienen ELX, TEZ e/o IVA (principios activos similares o iguales que ALYFTREK). Si se presentan signos o síntomas de reacciones graves de hipersensibilidad durante el tratamiento con ALYFTREK, suspenda el tratamiento con ALYFTREK e inicie el tratamiento adecuado. Considere los beneficios y los riesgos para el paciente específico antes de decidir si reanudar o no el tratamiento con ALYFTREK.

5.3 Pacientes que suspendieron o interrumpieron los medicamentos que contienen elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor debido a reacciones adversas

No se dispone de datos de seguridad sobre ALYFTREK en pacientes que previamente suspendieron o interrumpieron el tratamiento con medicamentos que contienen elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor debido a reacciones adversas. Considere los beneficios y los riesgos antes de usar ALYFTREK en estos pacientes. Si se usa ALYFTREK en estos pacientes, monitoree atentamente las reacciones adversas según sea clínicamente adecuado.

5.4 Reducción de la eficacia con el uso concomitante con inductores de CYP3A

Tras el uso concomitante de inductores potentes o moderados de CYP3A con ALYFTREK, las exposiciones a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor disminuyeron, lo que puede reducir la eficacia de ALYFTREK. No se recomienda el uso concomitante con inductores potentes o moderados de CYP3A [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

5.5 Reacciones adversas con el uso concomitante con inhibidores de CYP3A

Tras el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A con ALYFTREK, aumentaron las exposiciones a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con ALYFTREK. Reduzca la posología de ALYFTREK con el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A [*consulte Posología y administración (2.3) e Interacciones farmacológicas (7.1)*].

5.6 Cataratas

Se han notificado casos de opacidades no congénitas del cristalino en pacientes pediátricos tratados con medicamentos que contienen ivacaftor (que es similar a un principio activo de ALYFTREK). Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo presentes (como el uso de corticoesteroides, exposición a radiación), no se puede descartar un posible riesgo atribuible al tratamiento con ivacaftor. Se recomienda realizar exámenes oftalmológicos al inicio y de seguimiento en pacientes pediátricos tratados con ALYFTREK [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Daño hepático e insuficiencia hepática inducidos por fármacos [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Pacientes que suspendieron o interrumpieron los medicamentos que contienen elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor debido a reacciones adversas [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Cataratas [*consulte Advertencias y Precauciones (5.6)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de reacciones adversas que se presentan a continuación provienen de ensayos clínicos de ALYFTREK en pacientes de 6 años o más con fibrosis quística (FQ) con al menos una mutación en el gen *CFTR* con respuesta que pudieron tolerar ELX/TEZ/IVA. No se dispone de datos sobre reacciones adversas en pacientes que previamente suspendieron o interrumpieron el tratamiento con ELX/TEZ/IVA debido a reacciones adversas.

Reacciones adversas en pacientes de 12 años o más con fibrosis quística (FQ)

La seguridad de ALYFTREK se basa en 480 pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años o más que tienen al menos una mutación *F508del* u otra mutación con respuesta en el gen *CFTR* en dos ensayos controlados con fármaco activo de 52 semanas (ensayos 1 y 2) [*consulte Estudios clínicos (14)*]. En ambos ensayos, los pacientes recibieron un medicamento combinado de dosis fija que contenía elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) en un período de preinclusión de 4 semanas y luego fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con ELX/TEZ/IVA

(elexacaftor 200 mg/tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg por la mañana e ivacaftor 150 mg por la noche) o recibir ALYFTREK (vanzacaftor 20 mg/tezacaftor 100 mg/deutivacaftor 250 mg) una vez al día. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de intolerancia previa a ELX/TEZ/IVA (es decir, pacientes que suspendieron o interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas). Los ensayos 1 y 2 no se diseñaron para evaluar comparaciones significativas de la incidencia de reacciones adversas entre los grupos de tratamiento con ALYFTREK y ELX/TEZ/IVA. Para obtener información adicional sobre las reacciones adversas de ELX/TEZ/IVA, consulte la Información de Prescripción sobre ELX/TEZ/IVA.

En el ensayo 1 y el ensayo 2 combinados, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento antes de tiempo debido a reacciones adversas fue del 3.8 % y del 3.7 % en los grupos de tratamiento con ALYFTREK y ELX/TEZ/IVA, respectivamente.

Las reacciones adversas graves que se produjeron con mayor frecuencia con el tratamiento con ALYFTREK que con el tratamiento con ELX/TEZ/IVA y que se produjeron en 2 o más pacientes (≥ 0.4 %) fueron influenza (1.5 %), aumento de AST (0.4 %), aumento de GGT (0.4 %), depresión (0.4 %) y síncope (0.4 %).

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con ALYFTREK y ≥ 1 % más que los pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA de 12 años o más con fibrosis quística (FQ) que tenían al menos una mutación *F508del* o una mutación con respuesta en el gen *CFTR* (ensayos 1 y 2)

Reacciones adversas	ALYFTREK N = 480	ELX/TEZ/IVA N = 491
Tos*	120 (25 %)	116 (24 %)
Nasofaringitis	102 (21 %)	95 (19 %)
Infección de las vías respiratorias superiores†	101 (21 %)	97 (20 %)
Dolor de cabeza	76 (16 %)	63 (13 %)
Dolor bucofaringeo	69 (14 %)	60 (12 %)
Influenza	52 (11 %)	26 (5 %)
Fatiga	51 (11 %)	46 (9 %)
Aumento de ALT	38 (8 %)	29 (6 %)
Erupción	37 (8 %)	22 (4 %)
Aumento de AST	33 (7 %)	27 (5 %)
Congestión nasal	32 (7 %)	15 (3 %)

* La tos se compone de varios términos similares, incluida la tos productiva.
† La infección de las vías respiratorias superiores se compone de varios términos similares, incluida la infección viral de las vías respiratorias superiores.
Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ELX: elexacaftor; IVA: ivacaftor; TEZ: tezacaftor.

Los eventos adversos que se produjeron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA con una incidencia similar o mayor que los pacientes tratados con ALYFTREK incluyeron: exacerbación pulmonar infecciosa de la fibrosis quística (FQ), COVID-19, diarrea, dolor abdominal, fiebre, congestión nasal, aumento del esputo, aumento de la creatinina fosfocinasa en la sangre, rinorrea, hemoptisis, náuseas, dolor de espalda, artralgia, estreñimiento, sinusitis, disnea y vómitos.

Valores elevados en las pruebas de la función hepática

La incidencia de reacciones adversas por niveles elevados de transaminasas fue del 9 % en los pacientes tratados con ALYFTREK y del 7.1 % en los pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA en los ensayos 1 y 2. En estos ensayos, el 1.5 % de los pacientes tratados con ALYFTREK y el 0.6 % de los pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA discontinuaron el tratamiento a causa de niveles elevados de transaminasas. En la Tabla 4, se muestra la incidencia de niveles elevados máximos de transaminasas (ALT o AST) en los ensayos 1 y 2.

Tabla 4: Cantidad e incidencia de niveles elevados máximos de transaminasas en pacientes de 12 años o más con fibrosis quística (FQ) que tenían al menos una mutación *F508del* o una mutación con respuesta en el gen

CFTR (Ensayos 1 y 2)		
Niveles elevados máximos de ALT o AST	ALYFTREK N = 480	ELX/TEZ/IVA* N = 491
>3 veces el ULN	29 (6 %)	15 (3.1 %)
>5 veces el ULN	12 (2.5 %)	6 (1.2 %)
>8 veces el ULN	6 (1.3 %)	1 (0.2 %)

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ELX: elexacaftor; IVA: ivacaftor; TEZ: tezacaftor.
* Los ensayos 1 y 2 no se diseñaron para evaluar comparaciones significativas de seguridad entre los grupos de tratamiento con ALYFTREK y ELX/TEZ/IVA. Para obtener información adicional sobre los niveles elevados de transaminasas ELX/TEZ/IVA, consulte Información de Prescripción sobre ELX/TEZ/IVA.

Erupción

En los ensayos 1 y 2, la incidencia de erupción (p. ej., erupción, erupción pruriginosa) fue del 11 % en los pacientes tratados con ALYFTREK y del 7.7 % en los pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA. En general, las erupciones fueron de leves a moderadas. La incidencia de erupción fue del 9.4 % en los hombres y del 13 % en las mujeres con el tratamiento con ALYFTREK y del 7.6 % en los hombres y del 7.9 % en las mujeres con el tratamiento con ELX/TEZ/IVA. No se puede excluir el rol de los anticonceptivos hormonales en la aparición de la erupción [*consulte Interacciones farmacológicas (7.3)*].

Aumento de la creatina fosfocinasa

En los ensayos 1 y 2, la incidencia de creatina fosfocinasa máxima >5 veces el ULN fue del 7.9 % con el tratamiento con ALYFTREK y del 6.5 % con el tratamiento con ELX/TEZ/IVA. La suspensión debido al aumento de la creatinina fosfocinasa fue del 0.2 % en los pacientes tratados con ALYFTREK y del 0.2 % en los pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA. Se han notificado casos de rabdomiólisis sin afectación renal en pacientes que habían hecho ejercicio recientemente y que tomaban un medicamento combinado de dosis fija que contenía ELX/TEZ/IVA (principios activos similares o iguales que ALYFTREK).

Aumento de la presión arterial

Se han notificado niveles elevados de la presión arterial sistólica y diastólica media en pacientes que toman un medicamento combinado de dosis fija que contiene ELX/TEZ/IVA (principios activos similares o iguales que ALYFTREK). La proporción de pacientes que tuvieron un aumento de la presión arterial sistólica >140 mmHg y >10 mmHg desde el inicio en al menos dos ocasiones fue del 3.5 % en los pacientes tratados con ALYFTREK y del 3.3 % en los pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA. La proporción de pacientes que tuvieron un aumento de la presión arterial diastólica >90 mmHg y >5 mmHg desde el inicio en al menos dos ocasiones fue del 1.7 % en los pacientes tratados con ALYFTREK y del 1.8 % en los pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA. Las presiones arteriales sistólica y diastólica medias se mantuvieron en el rango normal en los grupos de tratamiento con ALYFTREK y ELX/TEZ/IVA.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos de 6 años a menos de 12 años con fibrosis quística (FQ)

Se llevó a cabo un ensayo abierto de 24 semanas sobre ALYFTREK en 78 pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años a menos de 12 años con al menos una mutación que respondiera a ELX/TEZ/IVA (ensayo 3). En el ensayo 3, los pacientes con un peso inferior a 40 kg recibieron ALYFTREK (vanzacaftor 12 mg/tezacaftor 60 mg/deutivacaftor 150 mg una vez al día) y los pacientes con un peso superior a 40 kg recibieron ALYFTREK (vanzacaftor 20 mg/tezacaftor 100 mg/deutivacaftor 250 mg una vez al día). En general, las reacciones adversas de estos pacientes fueron similares a las informadas en el ensayo 1 y el ensayo 2. En el ensayo 3, la incidencia de transaminasas máximas (ALT o AST) >3 veces, >5 veces y >8 veces el ULN fue de 3.8 %, 1.3 % y 0 %, respectivamente.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros medicamentos y la toronja (pomelo) sobre ALYFTREK

Inductores potentes o moderados de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de ALYFTREK con inductores potentes o moderados de CYP3A.

El vanzacaftor, el tezacaftor y el deutivacaftor son sustratos de CYP3A. El uso concomitante de ALYFTREK con un inductor potente o moderado de CYP3A disminuye la exposición a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor [*consulte*

Farmacología clínica (12.3)] lo que puede reducir la eficacia de ALYFTREK [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Inhibidores potentes o moderados de CYP3A

Reduzca la posología de ALYFTREK cuando se use concomitantemente con un inhibidor potente o moderado de CYP3A [*consulte Posología y administración (2.3)*].

El vanzacaftor, el tezacaftor y el deutivacaftor son sustratos de CYP3A. El uso concomitante con un inhibidor potente de CYP3A aumenta la exposición a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor [*consulte Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ALYFTREK [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]. Se predice que el uso concomitante con un inhibidor moderado de CYP3A aumentará la exposición a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor [*consulte Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ALYFTREK [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Toronja (pomelo)

Deben evitarse los alimentos o bebidas que contengan toronja (pomelo) durante el tratamiento con ALYFTREK. El uso concomitante de ALYFTREK con jugo de toronja (pomelo) que contiene uno o más componentes que inhiben moderadamente el CYP3A puede aumentar la exposición a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor.

7.2 Efecto de ALYFTREK sobre otros medicamentos

Sustratos de la glucoproteína P (P-gp)

A menos que se recomiende lo contrario en la Información de Prescripción del sustrato de la P-gp, monitoree con mayor frecuencia para detectar reacciones adversas con el uso concomitante de ALYFTREK con sustratos de la P-gp cuando los cambios mínimos en la concentración pudieran provocar reacciones adversas graves relacionadas con los sustratos de la P-gp.

El tezacaftor y el deutivacaftor (componentes de ALYFTREK) son inhibidores de la P-gp. La administración de tezacaftor/ivacaftor aumenta la exposición a sustratos de la P-gp [*consulte Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con estos sustratos.

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

A menos que se recomiende lo contrario en la Información de Prescripción del sustrato de la BCRP, monitoree con mayor frecuencia para detectar reacciones adversas con el uso concomitante de ALYFTREK con sustrato de la BCRP cuando las concentraciones mínimas pudieran provocar reacciones adversas graves relacionadas con los sustratos de la BCRP.

El vanzacaftor (VNZ) y el deutivacaftor (D-IVA) (componentes de ALYFTREK) son inhibidores de la BCRP *in vitro*. El uso concomitante de ALYFTREK con sustratos de la BCRP puede aumentar la exposición de estos sustratos; sin embargo, esto no se ha estudiado a nivel clínico [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Sustratos de CYP2C9

Tenga cuidado cuando ALYFTREK se use concomitantemente con sustratos de CYP2C9. Controle el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) con mayor frecuencia con el uso concomitante de ALYFTREK con warfarina.

Esta recomendación se basa en un conocimiento mecanicista de la farmacocinética del deutivacaftor (es un inhibidor del CYP2C9 *in vitro*) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. El uso concomitante de ALYFTREK con sustratos de CYP2C9 puede aumentar la exposición de estos sustratos; sin embargo, esto no se ha estudiado a nivel clínico.

7.3 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con ALYFTREK

Ciprofloxacina

No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al tezacaftor cuando se usó tezacaftor/ivacaftor concomitantemente con ciprofloxacina [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Anticonceptivos hormonales

No se observaron diferencias de importancia clínica en la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales que contienen etinilestradiol/noretindrona cuando se usaron concomitantemente con tezacaftor en combinación con ivacaftor e ivacaftor solo [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. No se esperan diferencias de importancia clínica en la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales que contienen etinilestradiol/noretindrona cuando se usan en combinación con ALYFTREK sobre la base de una comprensión mecanicista de la farmacocinética de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]; sin embargo, esto no se ha estudiado a nivel clínico.

No se puede excluir el rol de los anticonceptivos hormonales que contribuyen a la erupción [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. En el caso de las pacientes con fibrosis quística (FQ) que toman anticonceptivos hormonales y presentan erupción, se debe considerar la posibilidad de interrumpir ALYFTREK y los anticonceptivos hormonales. Una vez que se resuelva la erupción, debe considerarse reanudar la administración de ALYFTREK sin los anticonceptivos hormonales. Si la erupción no reaparece, se puede considerar la reanudación de los anticonceptivos hormonales.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

No se dispone de datos sobre el uso de ALYFTREK en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado con medicamentos de defectos congénitos graves, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales. Aunque no existen estudios de reproducción en animales con la administración concomitante de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor, se realizaron estudios por separado de reproducción y desarrollo con vanzacaftor y tezacaftor en ratas y conejas preñadas. El deutivacaftor es un isotópologo deuterado del ivacaftor con un perfil de toxicidad similar al del ivacaftor. Se realizaron estudios de reproducción y desarrollo con ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

En estudios de desarrollo embrionario fetal (EFD, por sus siglas en inglés) con animales, la administración oral de vanzacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró efectos adversos en el desarrollo con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 30 veces la exposición a la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) en ratas y 22 veces la MRHD en conejas. La administración oral de tezacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró efectos adversos en el desarrollo con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 3 veces la MRHD en ratas y 0.2 veces la MRHD en conejas (en función de la suma de las ABC de tezacaftor y el metabolito de M1-TEZ). La administración oral de ivacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró efectos adversos en el desarrollo a dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 8 y 9 veces la exposición a la MRHD, respectivamente (en función del ABC de ivacaftor para ratas y conejas). No se observaron efectos adversos en el desarrollo después de la administración oral de vanzacaftor, tezacaftor o ivacaftor a ratas preñadas desde el período de organogénesis hasta la lactancia con dosis que produjeron exposiciones maternas aproximadamente 18 veces, 1 vez y 8 veces las exposiciones a la MRHD, respectivamente (en función de las ABC de vanzacaftor, tezacaftor y M1-TEZ, e ivacaftor) (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos de animales

Vanzacaftor: en un estudio de EFD, las ratas preñadas recibieron vanzacaftor en dosis orales de 2.5, 5 y 10 mg/kg/día durante el período de organogénesis de los días 6 a 17 de gestación. El vanzacaftor no causó efectos adversos en el feto con exposiciones de hasta 30 veces la MRHD (en función del ABC de vanzacaftor con dosis maternas de hasta 10 mg/kg/día). En un estudio de EFD, las conejas preñadas recibieron vanzacaftor en dosis orales de 10, 40 y 70 mg/kg/día durante el período de organogénesis de los días 7 a 20 de gestación. El vanzacaftor no causó efectos adversos en el feto con exposiciones de hasta 22 veces la MRHD (en función del ABC de vanzacaftor con dosis maternas de hasta 40 mg/kg/día). La dosis alta de 70 mg/kg/día (71 veces la exposición en la MRHD) produjo

toxicidad materna (es decir, mortalidad, aborto, disminución del peso corporal medio o aumento del peso corporal) y se asoció con hallazgos de aumento de la pérdida posterior a la implantación, disminución de fetos vivos, disminución del peso corporal fetal y aumento de las malformaciones renales. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal (PPND, por sus siglas en inglés) en ratas preñadas que recibieron vanzacaftor en dosis orales de 2.5, 5 y 10 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia, el vanzacaftor no causó efectos adversos en el desarrollo de las crías con dosis maternas de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 18 veces la exposición a la MRHD). Se observó transferencia placentaria de vanzacaftor en ratas preñadas.

Tezacaftor: en un estudio de EFD, las ratas preñadas recibieron tezacaftor en dosis orales de 25, 50 y 100 mg/kg/día durante el período de organogénesis de los días 6 a 17 de gestación. El tezacaftor no causó efectos adversos al feto con exposiciones de hasta 3 veces la MRHD (en función de la suma de las ABC de tezacaftor y M1-TEZ). La toxicidad materna en ratas se observó con dosis ≥ 50 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 1 vez la MRHD). En un estudio de EFD, las conejas preñadas recibieron tezacaftor en dosis orales de 10, 25 y 50 mg/kg/día durante el período de organogénesis de los días 7 a 20 de gestación. El tezacaftor no causó efectos adversos al feto con exposiciones de hasta 0.2 veces la MRHD (en función de la suma de las ABC de tezacaftor y M1-TEZ). Se observaron pesos corporales fetales más bajos en conejas con una dosis materna tóxica que produjo exposiciones de aproximadamente 1 vez la MRHD (en función de la suma de las ABC de tezacaftor y de M1-TEZ con una dosis materna de 50 mg/kg/día). En un estudio de PPND, las ratas preñadas recibieron tezacaftor en dosis orales de 25, 50 y 100 mg/kg/día desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia. El tezacaftor no tuvo efectos adversos en el desarrollo de las crías con una exposición de aproximadamente 1 vez la MRHD (en función de la suma de las ABC de tezacaftor y M1-TEZ con una dosis materna de 25 mg/kg/día). Se produjeron disminuciones en el peso corporal fetal y retrasos del desarrollo temprano en la separación del pabellón de la oreja, la apertura de los ojos y el reflejo de enderezamiento, con dosis maternas tóxicas (en función de la pérdida de peso materno) que produjeron exposiciones de aproximadamente 2 veces la exposición en la MRHD (en función de la suma de las ABC de tezacaftor y M1-TEZ). Se observó transferencia placentaria de tezacaftor en ratas preñadas.

Deutivacaftor: no se han realizado estudios de reproducción animal con deutivacaftor. Sin embargo, como isotópulo deuterado del ivacaftor con un perfil de toxicidad similar al del ivacaftor según un estudio de toxicidad de dosis repetidas de un solo fármaco de 13 semanas, los datos de toxicidad reproductiva y del desarrollo de ivacaftor pueden informar sobre los riesgos para la reproducción y el desarrollo asociados con deutivacaftor.

En un estudio de EFD, las ratas preñadas recibieron ivacaftor en dosis orales de 50, 100 y 200 mg/kg/día durante el período de organogénesis de los días 7 a 17 de gestación. El ivacaftor no causó efectos adversos en el feto con exposiciones de hasta 8 veces la MRHD del deutivacaftor (en función del ABC de ivacaftor en estudios con animales de hasta 200 mg/kg/día). En un estudio de EFD, las conejas preñadas recibieron ivacaftor en dosis orales de 25, 50 y 100 mg/kg/día durante el período de organogénesis de los días 7 a 19 de gestación. El ivacaftor no causó efectos adversos en el feto con exposiciones de hasta 9 veces la MRHD del deutivacaftor (en función del ABC de ivacaftor en estudios con animales). Se observó toxicidad materna (es decir, muerte, disminución del consumo de alimentos, disminución del peso corporal medio y del aumento de peso corporal, disminución del estado clínico, abortos) con dosis mayores o iguales a 50 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la MRHD). En un estudio de PPND, las ratas preñadas recibieron ivacaftor en dosis orales de 50, 100 y 200 mg/kg/día desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia. El ivacaftor no tuvo efectos en el parto ni en el crecimiento y desarrollo de las crías con exposiciones de hasta 8 veces la MRHD (en función del ABC de ivacaftor con dosis orales maternas de hasta 100 mg/kg/día). Se observó una disminución del peso corporal fetal con una dosis tóxica para la madre (200 mg/kg/día, 13 veces la exposición a la MHRD). Se observó transferencia placentaria de ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de vanzacaftor, tezacaftor o deutivacaftor o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche.

El vanzacaftor y el tezacaftor se eliminan en la leche de las ratas hembras lactantes. No se ha evaluado el deutivacaftor; sin embargo, el ivacaftor se elimina en la leche de ratas hembras lactantes (*consulte Datos*). Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que el medicamento esté presente en la leche materna. Se deben tener en

cuenta los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir ALYFTREK y cualquier efecto adverso posible en el niño lactante que surja de ALYFTREK o de la condición médica subyacente de la madre.

Datos

La concentración de vanzacaftor, tezacaftor o deutivacaftor en la leche animal no predice necesariamente la concentración del medicamento en la leche materna.

Vanzacaftor: la eliminación de vanzacaftor a través de la leche en las ratas se demostró después de una dosis oral única (10 mg/kg) de ^{14}C -vanzacaftor administrada a madres lactantes entre 6 y 10 días después del parto. La exposición de ^{14}C -vanzacaftor en la leche fue aproximadamente 0.2 veces el valor observado en el plasma (en función del $\text{ABC}_{0-72\text{h}}$).

Tezacaftor: la eliminación de tezacaftor a través de la leche en las ratas se demostró después de una dosis oral única (30 mg/kg) de ^{14}C -tezacaftor administrado a madres lactantes entre 6 y 10 días después del parto. La exposición de ^{14}C -tezacaftor en la leche fue aproximadamente 3.0 veces más alta que en el plasma (en función del $\text{ABC}_{0-72\text{h}}$).

Deutivacaftor: no se ha evaluado el deutivacaftor; sin embargo, el ivacaftor se elimina en la leche de ratas hembras lactantes. La eliminación de ivacaftor a través de la leche en las ratas se demostró después de una dosis oral única (100 mg/kg) de ^{14}C -ivacaftor administrado a madres lactantes entre 9 y 10 días después del parto. La exposición de ^{14}C -ivacaftor en la leche fue aproximadamente 1.5 veces más alta que en el plasma (en función del $\text{ABC}_{0-24\text{h}}$).

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de ALYFTREK para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes pediátricos de 6 años o más que presentan al menos una mutación *F508del* u otra mutación con respuesta en el gen *CFTR*. El uso de ALYFTREK para esta indicación fue respaldado por la evidencia de dos ensayos adecuados y bien controlados (ensayos 1 y 2) en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años o más que tenían al menos una mutación *F508del* u otra mutación con respuesta en el gen *CFTR* y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales en pacientes pediátricos con fibrosis quística (FQ) de 6 años a menos de 12 años que tenían al menos una mutación *F508del* u otra mutación con respuesta en el gen *CFTR* (ensayo 3). En estos ensayos, un total de 145 pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años a menos de 18 años recibieron ALYFTREK, incluidos los siguientes:

- En el ensayo 1, 26 adolescentes de 12 años a menos de 18 años que eran heterocigotos para *F508del* y con una mutación en el gen *CFTR* que no responde a ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor (mutación de función mínima) [*consulte Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14)*].
- En el ensayo 2, 41 adolescentes de 12 años a menos de 18 años que eran homocigotos para la mutación *F508del*, heterocigotos para la mutación *F508del* y tenían una mutación de activación o de función residual, o con al menos una mutación que respondía a ELX/TEZ/IVA sin mutación *F508del* [*consulte Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14)*].
- En el ensayo 3, 78 pacientes pediátricos con fibrosis quística (FQ) de 6 años a menos de 12 años (edad media de 9.1 años) con al menos una mutación que responda a ELX/TEZ/IVA [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. En el ensayo 3, los pacientes con un peso inferior a 40 kg recibieron ALYFTREK (vanzacaftor 12 mg/tezacaftor 60 mg/deutivacaftor 150 mg una vez al día) y los pacientes con un peso superior a 40 kg recibieron ALYFTREK (vanzacaftor 20 mg/tezacaftor 100 mg/deutivacaftor 250 mg una vez al día).

La eficacia de ALYFTREK en pacientes de 6 años a menos de 12 años para esta indicación se extrapoló de pacientes de 12 años o más con apoyo de análisis farmacocinéticos poblacionales que muestran niveles de exposición de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor en pacientes de 6 a menos de 12 años dentro del rango de exposición que se observa en pacientes de 12 años o más [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

La seguridad de ALYFTREK en pacientes de 6 años a menos de 12 años para esta indicación se basó en el ensayo 3. En general, el perfil de seguridad general de los pacientes en el ensayo 3 fue similar a los datos de seguridad en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más observados en los ensayos 1 y 2 [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Existe riesgo de cataratas en pacientes pediátricos tratados con ALYFTREK. Realice un examen oftalmológico al inicio y de seguimiento en pacientes pediátricos antes del tratamiento con ALYFTREK y durante este [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*].

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ALYFTREK en pacientes menores de 6 años.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Se observaron hallazgos de cataratas en ratas jóvenes que recibieron niveles de dosis de ivacaftor de 10 mg/kg/día y más (0.21 veces la MRHD en función de la exposición sistémica de ivacaftor y sus metabolitos) desde el día 7 hasta el día 35 después del nacimiento. No se observó este hallazgo en animales de mayor edad [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Se llevaron a cabo estudios con tezacaftor en ratas jóvenes desde el día 21 después del nacimiento (PND, por sus siglas en inglés) hasta los PND 35 a 49. Se observaron hallazgos de convulsiones y muerte en ratas jóvenes que recibieron un nivel de dosis de tezacaftor de 100 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a 1.9 veces la MRHD en función de la suma de las ABC de tezacaftor y su metabolito, M1-TEZ). Se identificó un nivel de dosis de 30 mg/kg/día sin efecto (aproximadamente equivalente a 0.8 veces la MRHD en función de la suma de las ABC de tezacaftor y su metabolito, M1-TEZ). Los hallazgos estaban relacionados con las dosis y, en general, eran más graves cuando la dosis de tezacaftor se iniciaba más temprano en el período posnatal (el PND 7, que sería aproximadamente equivalente a un neonato humano). El tezacaftor y su metabolito, M1-TEZ, son sustratos de la glucoproteína P. Los niveles cerebrales más bajos de actividad de glucoproteína P en ratas más jóvenes provocaron niveles cerebrales más elevados de tezacaftor y M1-TEZ. Estos hallazgos no son relevantes para la población pediátrica indicada de 6 a 11 años, en quienes los niveles de actividad de glucoproteína P son equivalentes a los niveles observados en adultos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de ALYFTREK no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 65 años o más (n = 2, 0.4 % de los pacientes tratados con ALYFTREK en los ensayos 1 y 2) para determinar si responden de manera diferente a los pacientes adultos más jóvenes con fibrosis quística (FQ).

8.6 Insuficiencia renal

La posología recomendada de ALYFTREK en pacientes con fibrosis quística (FQ) que padecen insuficiencia renal (RI, por sus siglas en inglés) leve a moderada (eGFR de 30 a <90 ml/min/1.73 m²) es la misma en pacientes con fibrosis quística (FQ) que tienen función renal normal. Se recomienda el uso de ALYFTREK en pacientes con fibrosis quística (FQ) que padecen RI aguda (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) o afección renal terminal solo si se espera que los beneficios superen los riesgos.

No se observaron diferencias de importancia clínica en la farmacocinética de vanzacaftor, tezacaftor o deutivacaftor en pacientes con RI leve a moderada (eGFR de 30 a <90 ml/min/1.73 m²) [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Se desconoce el efecto de la RI aguda (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) en la farmacocinética de vanzacaftor, tezacaftor o deutivacaftor [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática aguda

ALYFTREK no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática (HI) aguda (clase C de Child-Pugh). ALYFTREK no se ha estudiado en pacientes con fibrosis quística (FQ) que padecen HI aguda [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

Insuficiencia hepática moderada

No se recomienda el uso de ALYFTREK en pacientes con HI moderada (clase B de Child-Pugh). El uso de ALYFTREK solo debe considerarse en pacientes con HI cuando exista una clara necesidad médica y el beneficio supere el riesgo. Si se usa, la posología recomendada en pacientes con HI moderada es la misma que para pacientes con función hepática normal. Las pruebas de la función hepática deben monitorearse atentamente [consulte *Posología y administración (2.2)*, *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

Insuficiencia hepática leve

La posología recomendada de ALYFTREK en pacientes con HI leve (clase A de Child-Pugh) es la misma que para pacientes con función hepática normal. Las pruebas de la función hepática deben monitorearse atentamente [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)*].

10 SOBREDOSIS

El tratamiento de sobredosis consiste en medidas de apoyo generales, que incluyen un monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico.

11 DESCRIPCIÓN

ALYFTREK (comprimidos de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor) son comprimidos combinados de dosis fija para uso oral disponibles como:

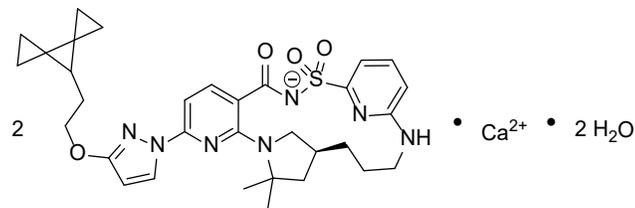
- 10 mg de vanzacaftor (equivalente a 10.6 mg de calcio dihidrato de vanzacaftor), 50 mg de tezacaftor, 125 mg de deutivacaftor o
- 4 mg de vanzacaftor (equivalente a 4.24 mg de calcio dihidrato de vanzacaftor), 20 mg de tezacaftor, 50 mg de deutivacaftor.

Los comprimidos contienen los siguientes excipientes: croscarmelosa de sodio, hipromelosa, succinato acetato de hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. La película que recubre el comprimido contiene laca de aluminio azul brillante FCF/azul FD y C n.º 1, carmín, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro rojo, talco y dióxido de titanio.

Los principios activos de ALYFTREK se describen a continuación.

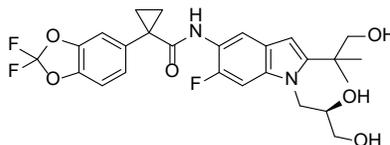
Vanzacaftor

El vanzacaftor se suministra en forma de sal de calcio. El calcio dihidrato de vanzacaftor es un sólido de color blanco prácticamente insoluble en agua (<0.1 mg/ml). Su nombre químico es calcio bis((14S)-8-[3-(2-{dispiro[2.0.2⁴·1³]heptan-7-il} etoxi)pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2,2,4-trioxo-2λ⁶-tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.1^{11,14}.0^{5,10}]tetracosa-1(23),5,7,9,19,21-hexaen-3-ide) dihidrato. Su fórmula molecular es C₃₂H₃₈N₇O₄S·Ca_{0,5}·H₂O y su peso molecular es 654.82. El calcio dihidrato de vanzacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



Tezacaftor

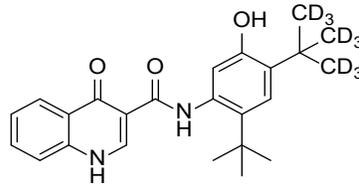
El tezacaftor es un sólido de color blanco a blanquecino prácticamente insoluble en agua (<5 microgramos/ml). El nombre químico es 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-il)-1H-indol-5-il}ciclopropano-1-carboxamida. Su fórmula molecular es C₂₆H₂₇N₂F₃O₆ y su peso molecular es 520.50. El tezacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



Deutivacaftor

El deutivacaftor es un sólido de color blanco a blanquecino prácticamente insoluble en agua (<0.1 mg/ml).

Farmacológicamente, es un potenciador de CFTR. Su nombre químico es *N*-(2-(*tert*-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-*d*₃)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-*d*₆)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida. Su fórmula molecular es C₂₄H₁₉D₉N₂O₃ y su peso molecular es 401.55. El deutivacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El vanzacaftor y el tezacaftor se unen a diferentes sitios de la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo en facilitar el procesamiento y tráfico celular de determinadas formas mutantes de CFTR (incluidas *F508del*-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR suministrada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas solas. El deutivacaftor potencia la probabilidad de apertura del canal (o activación) de la proteína CFTR en la superficie celular.

El efecto combinado de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor es el aumento de la cantidad y la función de CFTR en la superficie celular, lo que provoca un aumento de la actividad de CFTR, según lo medido tanto por el transporte de cloruro mediado por CFTR *in vitro* como por el cloruro en el sudor en pacientes con fibrosis quística (FQ).

Ensayo del transporte de cloruro a través de CFTR en células tiroideas de ratas Fischer que expresan la proteína CFTR con mutación

Los efectos de vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor en el transporte de cloruro para la proteína CFTR con mutación se determinaron en estudios de electrofisiología en una cámara Ussing usando un panel de estirpe celular tiroidea de ratas Fischer (FRT, por sus siglas en inglés) que expresan de manera estable la proteína CFTR de mutaciones individuales. El vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor aumentó el transporte de cloruro en las células FRT que expresan determinadas mutaciones en el gen *CFTR*, como se identifica en la Tabla 5.

El umbral que debe superar el aumento del transporte de cloruro inducido por el tratamiento para que la proteína CFTR mutante se considere sensible es del ≥ 10 % de lo normal con respecto al inicio. Se utilizó este umbral porque se espera que prediga el beneficio clínico. Para mutaciones individuales, la magnitud del cambio neto con respecto al inicio en el transporte de cloruro a través de CFTR *in vitro* no se correlaciona con la magnitud de la respuesta clínica.

Ensayo del transporte de cloruro a través de CFTR en células epiteliales bronquiales humanas que expresan la proteína CFTR con mutación

N1303K homocigótica y heterocigótica: las células epiteliales bronquiales humanas (HBE, por sus siglas en inglés) mostraron un mayor transporte de cloruro en presencia de vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor que las células *F508del/F508del-HBE* tratadas con tezacaftor/ivacaftor, lo que ha demostrado un beneficio clínico en personas homocigotas para *F508del*.

Selección de pacientes

Selecione pacientes de 6 años o más para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) con ALYFTREK en función de la presencia de al menos una mutación *F508del* u otra mutación con respuesta en el gen *CFTR* (consulte la Tabla 5) [consulte *Indicaciones y uso (1)*].

En la Tabla 5, aparece una lista de las mutaciones de *CFTR* que responden a ALYFTREK en función de la respuesta clínica y/o de los datos *in vitro* en células FRT o HBE, o en función de la extrapolación de la eficacia [consulte *Estudios clínicos (14)*].

Tabla 5: Lista de mutaciones del gen <i>CFTR</i> que responden a ALYFTREK						
En función de los datos clínicos*						
<i>A455E</i>	<i>G551D</i>	<i>L1077P</i> [†]	<i>R352Q</i>	<i>S549N</i>	<i>V754M</i>	
<i>D1152H</i>	<i>G85E</i> [†]	<i>L206W</i>	<i>R75Q</i>	<i>S549R</i>	<i>W1098C</i> [†]	
<i>F508del</i> [†]	<i>H1054D</i>	<i>M1101K</i> [†]	<i>S1159F</i>	<i>S945L</i>	<i>W1282R</i>	
<i>G1244E</i>	<i>I336K</i>	<i>R1066H</i>	<i>S1251N</i>	<i>V562I</i>	<i>Y563N</i> [†]	
En función de los datos <i>in vitro</i>‡						
<i>1507 1515del9</i>	<i>E116Q</i>	<i>G424S</i>	<i>I556V</i>	<i>P140S</i>	<i>R334L</i>	<i>T1053I</i>
<i>2183A→G</i>	<i>E193K</i>	<i>G463V</i>	<i>I601F</i>	<i>P205S</i>	<i>R334Q</i>	<i>T1086I</i>
<i>3141del9</i>	<i>E292K</i>	<i>G480C</i>	<i>I618T</i>	<i>P499A</i>	<i>R347H</i>	<i>T1246I</i>
<i>3195del6</i>	<i>E403D</i>	<i>G480S</i>	<i>I807M</i>	<i>P5L</i>	<i>R347L</i>	<i>T1299I</i>
<i>3199del6</i>	<i>E474K</i>	<i>G551A</i>	<i>I980K</i>	<i>P574H</i>	<i>R347P</i>	<i>T338I</i>
<i>546insCTA</i>	<i>E56K</i>	<i>G551S</i>	<i>K1060T</i>	<i>P67L</i>	<i>R352W</i>	<i>T351I</i>
<i>A1006E</i>	<i>E588V</i>	<i>G576A</i>	<i>K162E</i>	<i>P750L</i>	<i>R516G</i>	<i>T604I</i>
<i>A1067P</i>	<i>E60K</i>	<i>G576A; R668C</i> [§]	<i>K464E</i>	<i>P99L</i>	<i>R516S</i>	<i>V1153E</i>
<i>A1067T</i>	<i>E822K</i>	<i>G622D</i>	<i>L1011S</i>	<i>Q1100P</i>	<i>R553Q</i>	<i>V1240G</i>
<i>A107G</i>	<i>E92K</i>	<i>G628R</i>	<i>L102R</i>	<i>Q1291R</i>	<i>R555G</i>	<i>V1293G</i>
<i>A120T</i>	<i>F1016S</i>	<i>G91R</i>	<i>L1065P</i>	<i>Q1313K</i>	<i>R560S</i>	<i>V201M</i>
<i>A234D</i>	<i>F1052V</i>	<i>G970D</i>	<i>L1324P</i>	<i>Q237E</i>	<i>R560T</i>	<i>V232D</i>
<i>A309D</i>	<i>F1074L</i>	<i>G970S</i>	<i>L1335P</i>	<i>Q237H</i>	<i>R668C</i>	<i>V392G</i>
<i>A349V</i>	<i>F1099L</i>	<i>H1085P</i>	<i>L137P</i>	<i>Q359R</i>	<i>R709Q</i>	<i>V456A</i>
<i>A46D</i>	<i>F1107L</i>	<i>H1085R</i>	<i>L1480P</i>	<i>Q372H</i>	<i>R74Q</i>	<i>V456F</i>
<i>A554E</i>	<i>F191V</i>	<i>H1375P</i>	<i>L15P</i>	<i>Q452P</i>	<i>R74W</i>	<i>V520F</i>
<i>A559T</i>	<i>F200I</i>	<i>H139R</i>	<i>L165S</i>	<i>Q493R</i>	<i>R74W; D1270N</i> [§]	<i>V603F</i>
<i>A559V</i>	<i>F311del</i>	<i>H199R</i>	<i>L320V</i>	<i>Q552P</i>	<i>R74W; V201M</i> [§]	<i>W361R</i>
<i>A561E</i>	<i>F311L</i>	<i>H199Y</i>	<i>L333F</i>	<i>Q98R</i>	<i>R74W; V201M; D1270N</i> [§]	<i>Y1014C</i>
<i>A613T</i>	<i>F508C</i>	<i>H609R</i>	<i>L333H</i>	<i>R1048G</i>	<i>R75L</i>	<i>Y1032C</i>
<i>A62P</i>	<i>F508C; S1251N</i> [§]	<i>H620P</i>	<i>L346P</i>	<i>R1066C</i>	<i>R751L</i>	<i>Y109N</i>
<i>A72D</i>	<i>F575Y</i>	<i>H620Q</i>	<i>L441P</i>	<i>R1066L</i>	<i>R792G</i>	<i>Y161D</i>
<i>C491R</i>	<i>F587I</i>	<i>H939R</i>	<i>L453S</i>	<i>R1066M</i>	<i>R933G</i>	<i>Y161S</i>
<i>D110E</i>	<i>G1047R</i>	<i>H939R; H949L</i>	<i>L619S</i>	<i>R1070Q</i>	<i>S1045Y</i>	<i>Y301C</i>
<i>D110H</i>	<i>G1061R</i>	<i>I1027T</i>	<i>L967S</i>	<i>R1070W</i>	<i>S108F</i>	<i>Y569C</i>
<i>D1270N</i>	<i>G1069R</i>	<i>I105N</i>	<i>L997F</i>	<i>R1162L</i>	<i>S1118F</i>	<i>Y913C</i>
<i>D1445N</i>	<i>G1123R</i>	<i>I1139V</i>	<i>M1101R</i>	<i>R117C</i>	<i>S1159P</i>	
<i>D192G</i>	<i>G1247R</i>	<i>I1234Vdel6aa</i>	<i>M1137V</i>	<i>R117C; G576A; R668C</i>	<i>S1235R</i>	
<i>D443Y</i>	<i>G1249R</i>	<i>I125T</i>	<i>M150K</i>	<i>R117G</i>	<i>S1255P</i>	
<i>D443Y; G576A; R668C</i> [§]	<i>G126D</i>	<i>I1269N</i>	<i>M152V</i>	<i>R117H</i>	<i>S13F</i>	
<i>D513G</i>	<i>G1349D</i>	<i>I331N</i>	<i>M265R</i>	<i>R117L</i>	<i>S341P</i>	
<i>D565G</i>	<i>G149R</i>	<i>I1366N</i>	<i>M952I</i>	<i>R117P</i>	<i>S364P</i>	
<i>D579G</i>	<i>G178E</i>	<i>I1398S</i>	<i>M952T</i>	<i>R1283M</i>	<i>S492F</i>	
<i>D614G</i>	<i>G178R</i>	<i>I148N</i>	<i>N1088D</i>	<i>R1283S</i>	<i>S549I</i>	
<i>D836Y</i>	<i>G194R</i>	<i>I148T</i>	<i>N1303I</i>	<i>R170H</i>	<i>S589N</i>	
<i>D924N</i>	<i>G194V</i>	<i>I175V</i>	<i>N1303K</i> [‡]	<i>R258G</i>	<i>S737F</i>	
<i>D979V</i>	<i>G27E</i>	<i>I502T</i>	<i>N186K</i>	<i>R297Q</i>	<i>S912L</i>	
<i>D993Y</i>	<i>G27R</i>	<i>I506L</i>	<i>N187K</i>	<i>R31C</i>	<i>S977F</i>	
<i>E116K</i>	<i>G314E</i>	<i>I506T</i>	<i>N418S</i>	<i>R31L</i>	<i>T1036N</i>	
En función de la extrapolación[¶]						
<i>1341G→A</i>	<i>2789+2insA</i>	<i>3041-15T→G</i>	<i>3849+10kbC→T</i>	<i>3850-3T→G</i>	<i>5T; TG13</i>	<i>711+3A→G</i>
<i>1898+3A→G</i>	<i>2789+5G→A</i>	<i>3272-26A→G</i>	<i>3849+4A→G</i>	<i>4005+2T→C</i>	<i>621+3A→G</i>	<i>E831X</i>
<i>2752-26A→G</i>	<i>296+28A→G</i>	<i>3600G→A</i>	<i>3849+40A→G</i>	<i>5T; TG12</i>		

* Los datos clínicos se obtienen de los ensayos 1 y 2.

[†] También se predice que esta mutación responderá mediante el ensayo de FRT con ALYFTREK.

[‡] Se predice que la mutación *N1303K* responderá solo mediante el ensayo de HBE. Todas las demás mutaciones que se predice que responderán con datos *in vitro* cuentan con el respaldo del ensayo de FRT.

[§] Las mutaciones complejas o compuestas en las que un único alelo del gen *CFTR* tiene mutaciones múltiples. Existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo.

[¶] La eficacia se extrapola a ciertas mutaciones de empalme no canónicas porque los ensayos clínicos en todas las mutaciones de este subgrupo no son factibles y estas mutaciones no son susceptibles de ser analizadas por el sistema de FRT.

12.2 Farmacodinámica

Efectos sobre el cloruro en el sudor

- En pacientes con fibrosis quística (FQ) heterocigótica para *F508del* y una mutación en el gen *CFTR* que produce una proteína que no responde a ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor (mutación de función mínima) (ensayo 1), la diferencia del tratamiento de ALYFTREK en comparación con ELX/TEZ/IVA para el cambio absoluto medio en el cloruro del sudor desde el inicio hasta la semana 24 fue de -8.4 mmol/l (CI del 95 %: -10.5, -6.3; $P < 0.0001$).
- En pacientes con fibrosis quística (FQ) homocigótica para la mutación *F508del*, heterocigótica para la mutación *F508del* y una mutación de activación o de función residual, o al menos una mutación que respondiera a ELX/TEZ/IVA sin mutación *F508del* (ensayo 2), la diferencia del tratamiento de ALYFTREK en comparación con ELX/TEZ/IVA para el cambio absoluto medio en el cloruro en el sudor desde el inicio hasta la semana 24 fue de -2.8 mmol/l (CI del 95 %: -4.7, -0.9; $P = 0.0034$).
- En un ensayo abierto en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años a menos de 12 años con al menos una mutación que responda a ELX/TEZ/IVA (ensayo 3) [consulte *Reacciones adversas (6.1)*], el cambio absoluto medio en el cloruro en el sudor desde el inicio hasta la semana 24 fue de -8.6 mmol/l (CI del 95 %: -11.0, -6.3).

No se ha establecido la importancia clínica de estas diferencias en el cloruro del sudor en ensayos clínicos intervencionistas.

Electrofisiología cardíaca

Con aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada de vanzacaftor, no se observó una prolongación de importancia clínica del intervalo QTc. De manera similar, en estudios realizados por separado de tezacaftor e ivacaftor que evaluaron hasta 3 veces las dosis máximas recomendadas respectivas, no se observó una prolongación de importancia clínica del intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años o más se indican en la Tabla 6 como media (SD, por sus siglas en inglés), a menos que se especifique lo contrario. No se observaron diferencias de importancia clínica en la farmacocinética de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor entre los sujetos adultos sanos y los pacientes con fibrosis quística (FQ).

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de los componentes de ALYFTREK			
	Vanzacaftor	Tezacaftor	Deutivacaftor
Exposición			
$C_{m\acute{a}x., ss}$ (mcg/ml)	0.812 (0.344)	6.77 (1.24)	2.33 (0.637)
$ABC_{0-24h, ss}$ (mcg·h/ml)	18.6 (8.08)	89.5 (28.0)	39.0 (15.3)
Tiempo hasta el equilibrio estacionario	dentro de los 20 días	dentro de los 8 días	dentro de los 8 días
Índice de acumulación de las ABC	6.09 (1.81)	1.92 (0.337)	1.74 (0.497)
Absorción			
$T_{m\acute{a}x.}^*$ (horas)	7.80 (3.70, 11.9)	1.60 (1.40, 1.70)	3.7 (2.7, 11.4)
<i>Efecto de los alimentos</i>			
ABC_{inf}^{\ddagger}	Aumento de 4 veces (comida baja en grasa) a 6 veces (comida alta en grasas)	Sin cambios de importancia clínica	Aumento de 3 veces (comida baja en grasa) a 4 veces (comida alta en grasa)
Distribución[‡]			
Volumen aparente (oral) de distribución (l)	121 (28.6)	73.1 (13.3)	159 (26.1)
Unión a proteínas [§]	>99 %	Aproximadamente 99 %	>99 %
Eliminación			
Semivida efectiva (horas) [¶]	92.8 (30.2)	22.5 (5.85)	19.2 (8.71)

Depuración aparente (oral) (l/horas)	1.34 (0.819)	1.22 (0.390)	7.29 (2.68)
Metabolismo			
Vía principal	CYP3A4/5	CYP3A4/5	CYP3A4/5
Metabolitos activos	Ninguno	M1-TEZ	M1-D-IVA
Potencia del metabolito (comparada con la del fármaco original)	No corresponde	Similar	Aproximadamente 20 %
Excreción[#]			
Heces	91.6 % (principalmente metabolitos)	72 % (sin cambios o M2-TEZ) [0.79 % como medicamento sin cambios]	No disponible
Orina	0.50 %	13.7 %	No disponible
<p><i>Abreviaturas:</i> ABC: área bajo la curva de concentración versus la curva de tiempo; SD: desviación estándar; C_{máx}: concentración máxima observada; T_{máx}: tiempo de máxima concentración; SS: equilibrio estacionario.</p> <p>[*] Mediana (rango).</p> <p>[†] Cuando se administra con comidas que contienen grasas en relación con las condiciones de ayuno. Nota: La comida alta en grasas tenía aproximadamente 800 a 1000 calorías con un 50 % de grasa. La comida baja en grasa tenía aproximadamente 400 a 500 calorías con un 25 % de grasa.</p> <p>[‡] El vanzacaftor, el tezacaftor y el deutivacaftor no se dividen preferentemente en glóbulos rojos humanos.</p> <p>[§] El vanzacaftor y el deutivacaftor se unen principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida alfa-1. El tezacaftor se une principalmente a la albúmina.</p> <p>[¶] La semivida terminal media (SD) de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor es de 54.0 (10.1) horas, 92.4 (23.1) horas y 17.3 (2.67) horas, respectivamente, en función de una dosis única de comprimidos de vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor en sujetos sanos en estado posprandial.</p> <p>[#] Después de dosis radiomarcadas.</p>			

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias de importancia clínica en la farmacocinética de vanzacaftor, tezacaftor o deutivacaftor en función de la edad, el sexo, la raza, el genotipo de *CFTR* o la insuficiencia renal leve a moderada (eGFR de 30 a <90 ml/min/1.73 m², según se calculó mediante la modificación de la dieta en la ecuación de la afección renal [MDRD, por sus siglas en inglés]). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal aguda (eGFR inferior a 30 ml/min/1.73 m²) en la farmacocinética de vanzacaftor, tezacaftor o deutivacaftor.

El peso se identificó como la covariable clave que tuvo un efecto de importancia clínica en la farmacocinética de vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor.

Pacientes pediátricos de 6 años a menos de 18 años

Las exposiciones a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor observadas en los ensayos clínicos se presentan por grupo etario y posología administrada en la Tabla 7. No se observaron diferencias de importancia clínica en las exposiciones a vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años a menos de 18 años en comparación con adultos que siguieron la posología recomendada.

Grupo etario	Peso	Posología (una vez al día)	ABC _{0-24h} (mcg·h/ml)		
			Vanzacaftor	Tezacaftor	Deutivacaftor
De 6 a <12 años	<40 kg (N = 70)	vanzacaftor 12 mg tezacaftor 60 mg deutivacaftor 150 mg	13.0 (4.90)	69.1 (20.7)	30.2 (11.6)
	≥40 kg (N = 8)	vanzacaftor 20 mg tezacaftor 100 mg deutivacaftor 250 mg	18.6 (7.49)	101 (33.7)	48.5 (18.7)
De 12 a <18 años	- (N = 66)	vanzacaftor 20 mg tezacaftor 100 mg deutivacaftor 250 mg	15.8 (6.52)	93.0 (32.5)	37.1 (15.3)
≥18 años	- (N = 414)		19.0 (8.22)	89.0 (27.2)	39.3 (15.3)

Abreviaturas: SD: desviación estándar; ABC_{0-24h}: área bajo la curva de concentración frente a la curva de tiempo en equilibrio estacionario.

Pacientes con insuficiencia hepática

El ABC de vanzacaftor fue aproximadamente un 30 % menor, el ABC de tezacaftor fue similar y el ABC de deutivacaftor fue aproximadamente un 20 % menor en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con los sujetos con una función hepática normal con características demográficas coincidentes [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o la insuficiencia hepática aguda (clase C de Child-Pugh) en la farmacocinética de vanzacaftor, tezacaftor o deutivacaftor.

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

En la Tabla 8, se muestran los cambios en la exposición asociados con el uso concomitante de vanzacaftor, tezacaftor, ivacaftor y/o deutivacaftor con otros medicamentos.

Posología		Medicamento afectado	Cociente de la media geométrica (CI del 90 %)	
			ABC	C _{máx.}
Itraconazol 200 mg c/12 h el día 1, seguidos de 200 mg al día	TEZ 25 mg al día + IVA 50 mg al día	Tezacaftor	4.02 (3.71, 4.63)	2.83 (2.62, 3.07)
Itraconazol 200 mg al día	Dosis única de ELX 20 mg + TEZ 50 mg + D-IVA 50 mg	Tezacaftor	4.51 (3.85, 5.29)	1.48 (1.33, 1.65)
		Deutivacaftor	11.1 (8.72, 14.1)	1.96 (1.70, 2.26)
Itraconazol 200 mg al día*	Dosis única de VNZ 5 mg	Vanzacaftor	6.37 (5.53, 7.35)	1.55 (1.41, 1.70)
Ciprofloxacina [†] 750 mg dos veces al día	TEZ 50 mg c/12 h + IVA 150 mg c/12 h	Tezacaftor	1.08 (1.03, 1.13)	1.05 (0.99, 1.11)
Dosis única de digoxina 0.5 mg	TEZ 25 mg al día + IVA 50 mg al día	Digoxina	1.3 (1.17, 1.45)	1.32 (1.07, 1.64)
Fluconazol 200 mg al día	VNZ 20 mg qd + TEZ 100 mg + D-IVA 250 mg qd	Vanzacaftor	2.55 (2.12, 3.12) [‡]	2.48 (2.04, 3.01) [‡]
		Deutivacaftor	3.13 (2.44, 3.95) [‡]	2.27 (1.82, 2.93) [‡]
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día	VNZ 20 mg qd + TEZ 100 mg + D-IVA 250 mg qd	Vanzacaftor	3.29 (1.62, 7.55) [‡]	3.19 (1.60, 7.29) [‡]
		Deutivacaftor	4.13 (1.80, 9.73) [‡]	2.89 (1.52, 6.97) [‡]
Verapamilo 80 mg tres veces al día	VNZ 20 mg qd + TEZ 100 mg + D-IVA 250 mg qd	Vanzacaftor	3.93 (1.84, 8.75) [‡]	3.80 (1.78, 8.33) [‡]
		Deutivacaftor	5.11 (2.06, 12.5) [‡]	3.43 (1.64, 7.65) [‡]
Rifampicina 600 mg al día	VNZ 20 mg qd + TEZ 100 mg + D-IVA 250 mg qd	Vanzacaftor	0.18 (0.10, 0.34) [‡]	0.22 (0.12, 0.38) [‡]
		Deutivacaftor	0.10 (0.04, 0.26) [‡]	0.20 (0.08, 0.44) [‡]
Carbamazepina		Vanzacaftor	0.44	0.46

Tabla 8: Cambios en la exposición observados o previstos asociados con el uso concomitante de vanzacaftor, tezacaftor, ivacaftor y/o deutivacaftor con otros medicamentos

Posología		Medicamento afectado	Cociente de la media geométrica (CI del 90 %) Sin efecto = 1.0	
			ABC	C _{máx.}
400 mg dos veces al día	VNZ 20 mg qd + TEZ 100 mg + D-IVA 250 mg qd	Deutivacaftor	(0.28, 0.61) [‡]	(0.31, 0.64) [‡]
			0.24 (0.11, 0.47) [‡]	0.32 (0.17, 0.57) [‡]
Efavirenz 600 mg al día	VNZ 20 mg qd + TEZ 100 mg + D-IVA 250 mg qd	Vanzacaftor	0.31 (0.16, 0.57) [‡]	0.35 (0.19, 0.59) [‡]
		Deutivacaftor	0.27 (0.11, 0.50) [‡]	0.44 (0.23, 0.68) [‡]

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; ELX = elexacaftor; VNZ = vanzacaftor; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; D-IVA = deutivacaftor; PK = farmacocinética; qd = una vez al día.
* La dosis de itraconazol (200 mg cada día durante 14 días) no cubrió completamente la eliminación de vanzacaftor. Mediante modelos farmacocinéticos y simulaciones fisiológicas, se predice un aumento de 10.5 veces en el ABC de vanzacaftor cuando el itraconazol cubre completamente la eliminación.
[†] El efecto no tiene importancia clínica [consulte *Interacciones farmacológicas (7.3)*].
[‡] Se predijo mediante modelos farmacocinéticos y simulaciones fisiológicas. Los datos se presentan como cociente de la media geométrica y percentiles 5 a 95 de personas en la población simulada [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Otros medicamentos: no se observaron diferencias de importancia clínica en la farmacocinética de tezacaftor cuando se usó tezacaftor/ivacaftor concomitantemente con ciprofloxacina. No se observaron diferencias de importancia clínica en la farmacocinética de los siguientes medicamentos cuando se administraron concomitantemente con tezacaftor/ivacaftor: midazolam (sustrato del CYP3A4) o etinilestradiol/noretindrona que contienen anticonceptivos hormonales.

Estudios in vitro

Enzimas CYP450: el vanzacaftor, el tezacaftor y el deutivacaftor son sustratos de CYP3A. El deutivacaftor inhibe el CYP2C8, el CYP2C9 y el CYP3A4. El vanzacaftor y el tezacaftor no inhiben el CYP1A2, el CYP2B6, el CYP2C8, el CYP2C9, el CYP2C19, el CYP2D6 y el CYP3A4. El vanzacaftor, el tezacaftor y el deutivacaftor no inducen el CYP3A4.

Sistemas de transporte: el tezacaftor y el deutivacaftor son sustratos de la P-gp, pero el vanzacaftor no es un sustrato de la P-gp. El tezacaftor es un sustrato de BCRP, OATP1B1, pero no OATP1B3. El vanzacaftor y el deutivacaftor no son sustratos de OATP1B1 ni OATP1B3. El vanzacaftor y el deutivacaftor son inhibidores de la BCRP. El vanzacaftor, el tezacaftor y el deutivacaftor son inhibidores de la P-gp. El vanzacaftor, el tezacaftor y el deutivacaftor no inhiben el OATP1B1 ni el OATP1B3.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad ni de deterioro de la fertilidad en combinación con el vanzacaftor, el tezacaftor y el deutivacaftor; sin embargo, se describen a continuación estudios realizados por separado de vanzacaftor, tezacaftor, deutivacaftor e ivacaftor.

Vanzacaftor

Un estudio de 6 meses realizado en ratones Tg.rasH2 no mostró evidencia de tumorigenicidad con la dosis de 30 mg/kg/día, la dosis más alta evaluada.

El vanzacaftor fue negativo para genotoxicidad en los siguientes análisis: prueba de Ames para detectar mutaciones genéticas bacterianas, análisis *in vitro* de micronúcleos en células TK6 y análisis *in vivo* de micronúcleos de rata.

La administración oral de vanzacaftor no tuvo efectos en la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en ratas macho y hembra con dosis de hasta 12.5 y 10 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 19 veces para los machos y 30 veces para las hembras la exposición a la MRHD en función de las ABC de vanzacaftor).

Tezacaftor

Se llevó a cabo un estudio de dos años en ratas Sprague-Dawley y un estudio de 6 meses en ratones transgénicos Tg.rasH2 para evaluar el potencial carcinogénico de tezacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad por parte de tezacaftor en ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 50 y 75 mg/kg/día (aproximadamente 2 y 4 veces la MRHD, en función de la suma de las ABC de tezacaftor y M1-TEZ en machos y hembras, respectivamente). No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones transgénicos Tg.rasH2 macho y hembra con dosis de tezacaftor de hasta 500 mg/kg/día.

El tezacaftor fue negativo para genotoxicidad en los siguientes análisis: prueba de Ames para detectar mutaciones genéticas bacterianas, análisis *in vitro* de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino y prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón.

No hubo efectos en la fertilidad masculina o femenina ni en el desarrollo embrionario temprano en ratas con dosis orales de tezacaftor de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la MRHD, en función de la suma de las ABC de tezacaftor y M1-TEZ).

Deutivacaftor

El deutivacaftor es un isotópologo deuterado del ivacaftor con un perfil de toxicidad establecido similar al del ivacaftor según un estudio de toxicidad de dosis repetidas de un solo agente de 13 semanas; por lo tanto, se espera que los datos de toxicidad reproductiva y del desarrollo y los datos de carcinogenicidad del ivacaftor sean equivalentes a los del deutivacaftor.

Ivacaftor

Se llevaron a cabo estudios de dos años en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley para evaluar el potencial carcinogénico de ivacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad por parte de ivacaftor en ratones o ratas con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente (equivalentes a aproximadamente 3 y 11 veces la MRHD, respectivamente, en función de la suma de las ABC de ivacaftor).

El ivacaftor fue negativo para genotoxicidad en los siguientes análisis: prueba de Ames para detectar mutaciones genéticas bacterianas, análisis *in vitro* de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino y prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón.

El ivacaftor alteró los índices de fertilidad y desempeño reproductivo en ratas macho y hembra con dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 15 y 13 veces la MRHD, respectivamente, en función de las ABC de ivacaftor). Se observaron aumentos en el diestro prolongado en hembras con dosis de 200 mg/kg/día. El ivacaftor también aumentó la cantidad de hembras cuyos embriones eran todos inviables y disminuyó los cuerpos lúteos, las implantaciones y los embriones viables en ratas con dosis de 200 mg/kg/día cuando las madres recibieron dosis antes de la primera etapa de la preñez y durante esta. Se observaron ligeras disminuciones del peso de las vesículas seminales en los machos con una dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la MRHD en función de la suma de las ABC de IVA). Estos deterioros de la fertilidad y del desempeño reproductivo en ratas macho y hembra con dosis de 200 mg/kg/día se atribuyeron a una toxicidad grave.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la eficacia de ALYFTREK en pacientes de 12 años o más con fibrosis quística (FQ) que presentan al menos una mutación *F508del* o una mutación con respuesta en el gen *CFTR* en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con fármaco activo de 52 semanas en los que se comparó ALYFTREK con un medicamento combinado de dosis fija que contiene elxacaftor, tezacaftor e ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) (ensayo 1, NCT05033080 y ensayo 2, NCT05076149). Los dos ensayos incluyeron un total de 971 pacientes de 12 años o más con fibrosis quística (FQ) que tenían al menos una mutación *F508del* u otras mutaciones que responden a ELX/TEZ/IVA en el gen *CFTR*. Debido a que los pacientes de los ensayos 1 y 2 recibirían ELX/TEZ/IVA, los pacientes con antecedentes de intolerancia a ELX/TEZ/IVA fueron excluidos de estos ensayos.

- En el ensayo 1, se inscribieron pacientes con fibrosis quística (FQ) heterocigótica para *F508del* y una mutación en el gen *CFTR* que produce una proteína que no respondió a ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor (mutación de función

mínima). Un total de 398 pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años o más recibieron una dosis oral diaria de ELX/TEZ/IVA (elexacaftor 200 mg/tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg por la mañana e ivacaftor 150 mg por la noche) durante un período de preinclusión de 4 semanas y luego fueron aleatorizados para recibir ALYFTREK (posología oral total una vez al día de vanzacaftor 20 mg/tezacaftor 100 mg/deutivacaftor 250 mg) o ELX/TEZ/IVA (misma posología que en el período de preinclusión) durante el período de tratamiento de 52 semanas. Los pacientes tenían una edad media de 30.8 años (rango: 12.2 a 71.6 años), el 59 % eran hombres, el 97.5 % blancos, el 1.3 % de color/afroamericanos, el 0.3 % asiáticos, el 0.3 % de otras razas y el 6 % de origen étnico hispano o latino. Después de la preinclusión de 4 semanas, el ppFEV₁ medio al inicio fue de 67.1 puntos porcentuales (rango: 28.0, 108.6) y el cloruro en el sudor medio al inicio fue de 53.9 mmol/l (rango: 10.0 mmol/l, 113.5 mmol/l).

- En el ensayo 2, se inscribieron pacientes con fibrosis quística (FQ) que tenían uno de los siguientes genotipos: homocigotos para la mutación *F508del*, heterocigotos para la mutación *F508del* y una mutación de activación o de función residual, al menos una mutación que respondiera a ELX/TEZ/IVA sin mutación *F508del*. Un total de 573 pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años o más recibieron una dosis oral diaria de ELX/TEZ/IVA (elexacaftor 200 mg/tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg por la mañana e ivacaftor 150 mg por la noche) durante un período de preinclusión de 4 semanas y luego fueron aleatorizados para recibir ALYFTREK (posología oral total una vez al día de vanzacaftor 20 mg/tezacaftor 100 mg/deutivacaftor 250 mg) o ELX/TEZ/IVA (misma posología que en el período de preinclusión) durante el período de tratamiento de 52 semanas. Los pacientes tenían una edad media de 33.7 años (rango: 12.2 a 71.2 años), el 51.1 % eran hombres, el 92.8 % blancos, el 0 % de color/afroamericanos, el 0.3 % asiáticos, el 0.2 % indios americanos o nativos de Alaska, el 0.3 % de otras razas y el 1.6 % de origen étnico hispano o latino. Después de la preinclusión de 4 semanas, el ppFEV₁ medio al inicio fue de 66.8 puntos porcentuales (rango: 36.4, 112.5) y el cloruro en el sudor medio al inicio fue de 42.8 mmol/l (rango: 10.0 mmol/l, 113.3 mmol/l).

Criterios de valoración de la eficacia

En ambos ensayos, el criterio de valoración principal evaluó la no inferioridad en el cambio absoluto medio de ppFEV₁ desde el inicio hasta la semana 24 y un criterio de valoración secundario clave evaluó el cambio absoluto medio desde el inicio en el cloruro en el sudor hasta la semana 24 en los grupos de tratamiento con ALYFTREK y ELX/TEZ/IVA.

Los ensayos 1 y 2 también evaluaron otros criterios de valoración secundarios, como la tasa de exacerbación pulmonar y el cambio en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de la fibrosis quística revisado (RD del CFQ-R, por sus siglas en inglés) desde el inicio.

Resultados de eficacia

- En el ensayo 1, el tratamiento con ALYFTREK resultó en una diferencia media de LS de 0.2 puntos porcentuales (CI del 95 %: -0.7, 1.1) en el cambio absoluto de ppFEV₁ desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con ELX/TEZ/IVA.
- En el ensayo 2, el tratamiento con ALYFTREK resultó en una diferencia media de LS de 0.2 puntos porcentuales (CI del 95 %: -0.5, 0.9) en el cambio absoluto de ppFEV₁ desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con ELX/TEZ/IVA.

Como los límites inferiores del CI del 95 % de la diferencia media de LS en el cambio absoluto de ppFEV₁ desde el inicio hasta la semana 24 fueron superiores a -3.0 puntos porcentuales (el margen de no inferioridad preespecificado) en el ensayo 1 y el ensayo 2, estos resultados demuestran la no inferioridad de ALYFTREK en comparación con ELX/TEZ/IVA.

En la Tabla 9, se proporcionan los resultados de los criterios de valoración principales y secundarios de la eficacia clave para los ensayos 1 y 2.

Tabla 9: Resultados de eficacia en pacientes de 12 años o más con fibrosis quística (FQ) que tenían al menos una mutación <i>F508del</i> o una mutación con respuesta en el gen <i>CFTR</i> (ensayos 1 y 2)					
Análisis*	Estadística	Ensayo 1		Ensayo 2	
		ALYFTREK N = 196	ELX/TEZ/IVA N = 202	ALYFTREK N = 284	ELX/TEZ/IVA N = 289
Criterio de valoración principal					
Cambio absoluto de ppFEV ₁ desde el inicio hasta la semana 24 (puntos porcentuales)	n	187	193	268	276
	Media de LS (SE)	0.5 (0.3)	0.3 (0.3)	0.2 (0.3)	0.0 (0.2)
	Diferencia media de LS, CI del 95 % [§]	0.2 (-0.7, 1.1)		0.2 (-0.5, 0.9)	
Criterio de valoración secundario clave					
Cambio absoluto de SwCl desde el inicio hasta la semana 24 (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Media de LS (SE)	-7.5 (0.8)	0.9 (0.8)	-5.1 (0.7)	-2.3 (0.7)
	Diferencia media de LS, CI del 95 %	-8.4 (-10.5, -6.3)		-2.8 (-4.7, -0.9)	
	Valor P (bilateral)	<0.0001		0.0034	
ppFEV ₁ : porcentaje pronosticado de volumen espiratorio forzado en 1 segundo; CI: intervalo de confianza; SE: error estándar; SwCl: cloruro en el sudor Nota: Los análisis se basaron en el conjunto de análisis completo (FAS, por sus siglas en inglés). El FAS se definió como todos los sujetos aleatorizados portadores de la mutación del alelo de CFTR prevista y que recibieron al menos 1 dosis del medicamento del estudio. * Se realizó un período de preinclusión de ELX/TEZ/IVA de 4 semanas para establecer un valor inicial durante el tratamiento. § El margen de no inferioridad preespecificado fue de -3.0 puntos porcentuales.					

Los ensayos no se diseñaron para demostrar una diferencia entre los grupos de tratamiento ni para apoyar la no inferioridad de los otros criterios de valoración secundarios. En el ensayo 1 y el ensayo 2, el cambio absoluto medio de ppFEV₁ desde el inicio hasta la semana 52, la tasa de exacerbaciones pulmonares hasta la semana 52 y el cambio absoluto desde el inicio en el RD del CFQ-R hasta la semana 24 fueron similares entre los pacientes tratados con ALYFTREK y los pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA. Los resultados no se evaluaron para determinar la importancia estadística, ya que no estaban en el procedimiento de análisis múltiple preespecificado.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de ALYFTREK (vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor) se suministran de la siguiente manera:

Tabla 10: Comprimidos de ALYFTREK y configuración del paquete			
Concentraciones	Descripción del comprimido	Configuración del paquete	NDC
4 mg de vanzacaftor/20 mg de tezacaftor/50 mg de deutivacaftor	color violeta, de forma redonda, recubierto con película y con el grabado "V4" de un lado y del otro lado liso	empaque de cartón de 84 unidades que contiene 4 pastilleros, cada uno de los cuales contiene 21 comprimidos en paquetes de blíster	NDC 51167-135-01
10 mg de vanzacaftor/50 mg de tezacaftor/125 mg de deutivacaftor	color violeta, de forma oblonga, recubierto con película y con el grabado "V10" de un lado y del otro lado liso	empaque de cartón de 56 unidades que contiene 4 pastilleros, cada uno de los cuales contiene 14 comprimidos en paquetes de blíster	NDC 51167-121-01

Almacenar entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C); se permiten desviaciones entre 59 °F y 86 °F (entre 15 °C y 30 °C) [consulte Temperatura ambiente controlada, USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto (Guía del Medicamento) aprobado por la FDA.

Daño hepático e insuficiencia hepática inducidos por fármacos

Comunique a los pacientes que se han producido niveles elevados de transaminasas en pacientes con fibrosis quística (FQ) tratados con ALYFTREK y que se han observado casos de daño hepático e insuficiencia hepática inducidos por

fármacos con medicamentos combinados de dosis fija que contienen elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, los cuales tienen principios activos similares o iguales que ALYFTREK.

Indique a todos los pacientes que las pruebas de la función hepática deben realizarse antes de iniciar ALYFTREK, todos los meses durante los primeros 6 meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante los siguientes 12 meses, y luego, al menos una vez al año. Comunique a los pacientes con antecedentes de afección hepática o valores elevados en las pruebas de la función hepática al inicio del estudio que puede ser necesario un monitoreo más frecuente. Indique a los pacientes que interrumpan el tratamiento con ALYFTREK si se presentan síntomas de daño hepático (p. ej., ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, ascitis) y que notifiquen a su proveedor de atención médica de inmediato [*consulte Posología y administración (2.1), Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6.1), Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)*].

Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia

Comuniquen a los pacientes que se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en pacientes que recibieron medicamentos que contenían elexacaftor, tezacaftor e/o ivacaftor (ingredientes activos idénticos o similares a los de ALYFTREK). Indique a los pacientes que suspendan el tratamiento con ALYFTREK y notifiquen a su proveedor de atención médica si presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad, incluidos erupción, urticaria, picazón, hinchazón facial, opresión en el pecho y sibilancias [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Pacientes que suspendieron o interrumpieron los medicamentos que contienen elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor debido a reacciones adversas

Comuniquen a los pacientes que no se dispone de datos de seguridad sobre ALYFTREK en pacientes que previamente suspendieron o interrumpieron el tratamiento con medicamentos que contienen elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor debido a reacciones adversas. Estos pacientes que empiezan el tratamiento con ALYFTREK pueden requerir un monitoreo más atento y frecuente [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Interacciones farmacológicas con inductores e inhibidores de CYP3A

Comuniquen a los pacientes que determinados medicamentos, suplementos a base de hierbas o vitaminas, cuando se usan concomitantemente con ALYFTREK, pueden reducir la eficacia de ALYFTREK o aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con ALYFTREK. Indique a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica sobre todos los medicamentos concomitantes, suplementos a base de hierbas o vitaminas durante el tratamiento con ALYFTREK [*consulte Posología y administración (2.3), Advertencias y precauciones (5.4, 5.5) e Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Indique a los pacientes que eviten alimentos o bebidas que contengan toronja (pomelo) cuando utilicen ALYFTREK [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Cataratas

Comuniquen a los pacientes que se han observado anomalías en el cristalino (catarata) en algunos pacientes pediátricos que reciben medicamentos que contienen ivacaftor (que es similar a un principio activo de ALYFTREK) y que se necesitan exámenes oftalmológicos de referencia y de seguimiento en los pacientes pediátricos que reciben ALYFTREK [*consulte Advertencias y precauciones (5.6) y Toxicología no clínica (13.1)*].

Administración

Informe a los pacientes que el cuerpo puede absorber mejor ALYFTREK cuando se toma con alimentos que contienen grasa. Algunos ejemplos incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, productos lácteos enteros (como leche, queso y yogur enteros), etc. [*consulte Posología y administración (2.2) y Farmacología clínica (12.3)*].

Informe a los pacientes de lo siguiente si omiten una dosis de ALYFTREK [*consulte Posología y administración (2.5)*]:

- Si han transcurrido 6 horas o menos desde la hora en que toman habitualmente la dosis omitida, se les debe indicar a los pacientes con fibrosis quística (FQ) que tomen la dosis recetada con alimentos que contengan grasas tan pronto como sea posible.

- Si han transcurrido más de 6 horas desde que omitió la dosis, se debe indicar a los pacientes con fibrosis quística (FQ) que salteen la dosis omitida y continúen con el calendario original al día siguiente.



Fabricado para
Vertex Pharmaceuticals Incorporated
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210

ALYFTREK, VERTEX y los logotipos asociados son marcas comerciales registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Todas las otras marcas mencionadas aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2024 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Todos los derechos reservados

VXR-US-31-2400294 (v1.0)

GUÍA DEL MEDICAMENTO ALYFTREK®

(comprimidos de vanzacaftor, tezacaftor y deuvacaftor), comprimidos para uso oral

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ALYFTREK?

Se han observado niveles elevados de las enzimas hepáticas en pacientes que toman ALYFTREK. Se han observado casos graves de daño hepático e insuficiencia hepática que condujeron al trasplante y a la muerte en algunas personas con o sin antecedentes de problemas hepáticos que tomaron elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (TRIKAFTA®), un medicamento que tiene principios activos similares o iguales que ALYFTREK.

El proveedor de atención médica le realizará análisis de sangre para controlar el hígado:

- antes de comenzar a tomar ALYFTREK
- todos los meses durante los primeros 6 meses de tomar ALYFTREK
- luego, cada 3 meses durante los siguientes 12 meses de tomar ALYFTREK
- luego, al menos una vez al año mientras esté tomando ALYFTREK

Es posible que el proveedor de atención médica le realice análisis de sangre para controlar el hígado con mayor frecuencia si ha presentado aumentos de las enzimas hepáticas en la sangre en el pasado o está teniendo signos o síntomas de daño hepático.

Deje de tomar ALYFTREK y llame a su proveedor de atención médica inmediatamente si presenta algunos de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- | | |
|--|---|
| ○ dolor, hinchazón o malestar en el área (abdominal) superior derecha del estómago | ○ náuseas o vómitos |
| ○ color amarillo en la piel o en la parte blanca de los ojos | ○ orina oscura y de color ámbar |
| ○ cambios mentales | ○ pérdida del apetito |
| | ○ líquido en el área del estómago (ascitis) |

¿Qué es ALYFTREK?

- ALYFTREK es un medicamento recetado que se usa para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años o más que presentan al menos una mutación *F508del* u otra mutación que responda en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*, por sus siglas en inglés).
- Hable con su proveedor de atención médica para saber si usted presenta una mutación del gen de la FQ indicada.

Se desconoce si ALYFTREK es seguro y eficaz en niños menores de 6 años.

¿Qué le debo decir a mi proveedor de atención médica antes de tomar ALYFTREK?

Antes de tomar ALYFTREK, infórmele a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido lo siguiente:

- Si tiene o ha tenido problemas hepáticos
- Si es alérgico a ALYFTREK o a cualquiera de los ingredientes de ALYFTREK. Consulte al final de esta Guía del Medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de ALYFTREK
- Si ha tomado otro medicamento con elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor antes y ha dejado de tomarlo temporal o permanentemente debido a los efectos secundarios. Es posible que su proveedor de atención médica quiera verlo con más frecuencia
- Si tiene problemas renales
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si ALYFTREK podría dañar a su bebé no nato. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si tomará ALYFTREK durante el embarazo
- Si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si ALYFTREK pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si tomará ALYFTREK mientras amamanta

Infórmele al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

ALYFTREK puede afectar el modo en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona ALYFTREK.

Es posible que la dosis de ALYFTREK se deba ajustar cuando se toma con ciertos medicamentos. Pídale a su proveedor de atención médica o farmacéutico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y al farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar ALYFTREK?

- Tome ALYFTREK exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Tome ALYFTREK solo por vía oral.
- **Siempre tome los comprimidos de ALYFTREK con alimentos que contengan grasas.** Estos son algunos ejemplos de alimentos que contienen grasas: mantequilla, aceite, huevos, mantequilla de maní, frutos secos, carne y productos lácteos enteros como leche, queso y yogur enteros.
- Comprimidos de ALYFTREK (de 6 años a menos de 12 años y con un peso inferior a 88 libras [40 kg]):
 - El comprimido de color violeta y forma redonda tiene marcada la inscripción "V4" y cada comprimido contiene los medicamentos vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor. Tome 3 comprimidos al día a la misma hora.
- Comprimidos de ALYFTREK (de 6 años a menos de 12 años y con un peso de 88 libras [40 kg] o más, o de 12 años en adelante):
 - El comprimido de color violeta y forma oblonga tiene marcada la inscripción "V10" y cada comprimido contiene los medicamentos vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor. Tome 2 comprimidos al día a la misma hora.
- Los comprimidos de ALYFTREK deben tragarse enteros.
- Tome las dosis **aproximadamente a la misma hora** todos los días.
- Si omite una dosis de ALYFTREK y:
 - han transcurrido **6 horas o menos** desde la hora en que toma habitualmente la dosis, **tome la dosis omitida** con alimentos que contengan grasas tan pronto como sea posible. Luego, tome la próxima dosis a la hora habitual.
 - han transcurrido **más de 6 horas** desde la hora en que toma habitualmente la dosis, **no tome la dosis omitida.** Tome la dosis al día siguiente a la hora habitual.
 - **No** tome más de las dosis habituales de ALYFTREK para compensar una dosis omitida.

Si no está seguro sobre la dosificación, llame a su proveedor de atención médica.

¿Qué debo evitar mientras tomo ALYFTREK?

Evite los alimentos y las bebidas que contengan toronja (pomelo) mientras toma ALYFTREK.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles o razonablemente probables de ALYFTREK?

ALYFTREK puede provocar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ALYFTREK?"**
- **Reacciones alérgicas graves** han ocurrido en personas que recibieron tratamiento con ALYFTREK. Llame a su proveedor de atención médica o diríjase inmediatamente a la sala de emergencias si presenta síntomas de una reacción alérgica. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir:
 - erupción o urticaria
 - opresión en el pecho o la garganta, o dificultad para respirar
 - aturdimiento o mareo

- **Anomalías en el cristalino del ojo (catarata)** que han ocurrido en algunos niños y adolescentes que recibieron tratamiento con ALYFTREK. Si es niño o adolescente, su proveedor de atención médica debe realizar exámenes oculares antes del tratamiento con ALYFTREK, y durante este, para ver si tiene cataratas

Los efectos secundarios más frecuentes de ALYFTREK incluyen:

- tos
- dolor o hinchazón de la nariz o la garganta (nasofaringitis)
- infección de las vías respiratorias superiores (resfrío común), incluidas congestión y secreción nasal
- dolor de cabeza
- dolor en la boca o la garganta
- gripe (influenza)
- cansancio
- aumento en las enzimas hepáticas
- erupción
- congestión de los senos paranasales

Su proveedor de atención médica debe controlarlo durante el tratamiento con ALYFTREK. Es posible que necesite un control adicional si su tratamiento con un medicamento que actúa como ALYFTREK se ha suspendido o interrumpido anteriormente debido a efectos secundarios.

Infórmele a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ALYFTREK. Para obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame al médico para obtener asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al teléfono 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar ALYFTREK?

- Almacene ALYFTREK a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).

Mantenga ALYFTREK y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ALYFTREK.

A veces, los medicamentos se recetan con fines distintos a los mencionados en una Guía del Medicamento. No use ALYFTREK para una condición médica para la que no fue recetado. No administre ALYFTREK a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre ALYFTREK, escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de ALYFTREK?

Principios activos: vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor.

Excipientes: croscarmelosa de sodio, hipromelosa, succinato acetato de hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. La película que recubre el comprimido contiene laca de aluminio azul brillante FCF/azul FD y C n.º 1, carmín, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro rojo, talco y dióxido de titanio.



Fabricado para: Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210
ALYFTREK, VERTEX y los logotipos asociados son marcas comerciales registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Todas las otras marcas mencionadas aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2024 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Para obtener más información, visite www.alyftrek.com o llame al 1-877-752-5933.

Esta Guía del Medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.
Emisión: 12/2024