República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-908-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2022-129756314-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-129756314-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TEZACAR / IVACAFTOR y IVACAFTOR – TEZACAFTOR, Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IVACAFTOR 150 mg; y IVACAFTOR 150 mg – TEZACAFTOR 100 mg; aprobada por Certificado Nº 59.259.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TEZACAR / IVACAFTOR y IVACAFTOR – TEZACAFTOR, Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IVACAFTOR 150 mg; y IVACAFTOR 150 mg – TEZACAFTOR 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-06419330-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-06419395-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.259, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Direcciónde Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-129756314-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.01 15:55:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.01 15:55:19 -03:00

PROYECTO INFORMACION PARA PACIENTES

TEZACAR®

TEZACAFTOR 100 mg / IVACAFTOR 150 mg

IVACAFTOR 150 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto amarillo de Tezacaftor/Ivacaftor contiene:

Ivacaftor	150 mg
Tezacaftor	100 mg
Excipientes:	
Lauril sulfato de sodio	0,9375 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	36,5625 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	25 mg
Croscarmelosa sódica	30 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,4 mg
Celulosa microcristalina PH 102	247,6 mg
Estearato de magnesio vegetal	7,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,1 mg
Dióxido de Titanio [1)]	2,4255 mg
Triacetina [1)]	1,2375 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa[1)]	6,237 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/CI 77891) [2)]	0,1 mg
Maltodextrina [2)]	0,188 mg
Carboximetilcelulosa sódica [2)]	0,485 mg

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Lecitina [2]	0,075 mg
Dextrosa monohidrato [2]	0,152 mg

[1] Aquarius Prime BAT 218006.

[2] Opadry FX Silver 62W28547

Cada comprimido recubierto celeste de Ivacaftor contiene:

Ivacaftor	150 mg
Excipientes:	
Lauril sulfato de sodio	6,5875 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	36,5625 mg
Croscarmelosa sódica	33,9 mg
Celulosa microcristalina PH 101	107,605 mg
Polivinilpirrolidona	28,25 mg
Celulosa microcristalina PH 102	80,88 mg
Estearato de magnesio vegetal	6,215 mg
Indigotina laca alumínica	0,008 mg
Alcohol polivinílico [1]	5,9968 mg
Dióxido de Titanio [1]	3,748 mg
Polietilenglicol [1]	3,0284 mg
Talco [1]	2,2188 mg
Carboximetilcelulosa Sódica [2]	0,485 mg
Maltodextrina [2]	0,188 mg
Dextrosa Monohidrato [2]	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/CI 77891) [2]	0,100 mg
Lecitina [2]	0,075 mg

[1] Opadry II 85F28751 white:

[2] Opadry FX Silver 62W28547:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Lea esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica, u otra condición de venta, según corresponda.

1) ¿Qué es TEZACAR® y para que se utiliza?

- **TEZACAR®** es un medicamento indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de los de 6 años de edad y con un peso mayor o igual a 30 kg que tienen dos copias de la mutación F508del o que tienen al menos una mutación en el gen de la FQ que responde al tratamiento con **TEZACAR®.**
- Hable con su médico para saber si tiene una mutación del gen de la FQ indicada. .

Se desconoce si **TEZACAR®** es seguro y efectivo en niños menores de 6 años de edad.

2)¿Qué es lo que debo saber antes de tomar TEZACAR® y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar **TEZACAR?**

- Pacientes alérgicos a los principios activos o excipientes que componen este medicamento.

No tome TEZACAR® si está tomando determinados medicamentos o suplementos herbales tales como:

- antibióticos tales como rifampina o rifabutina
- medicamentos para las convulsiones tales como fenobarbital, carbamazepina o fenitoína
- Hierba de San Juan

Hable con su médico antes de tomar **TEZACAR®** si usted toma cualquiera de los medicamentos o suplementos herbales indicados arriba.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar **TEZACAR®***?*

Antes de tomar TEZACAR®, informe a su médico acerca de todos sus problemas

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de salud, incluyendo si usted:

- tiene o tuvo problemas hepáticos.
- tiene problemas renales.
- si está **embarazada** o planea quedar embarazada. Se desconoce si **TEZACAR®** dañará a su bebé que aún no ha nacido. Usted y su médico deben decidir si toma **TEZACAR®** mientras está embarazada.
- si está **amamantando** o planea amamantar. Se desconoce si **TEZACAR®** pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si toma **TEZACAR®** mientras está amamantando.

*¿Puedo tomar **TEZACAR®** con otros medicamentos?*

TEZACAR® puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar cómo actúa **TEZACAR®.**

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos herbales, porque la dosis de **TEZACAR®** puede necesitar ser ajustada cuando se toma con determinados medicamentos.

Pida a su médico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

Informe especialmente a su médico si usted toma:

- medicamentos antifúngicos, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol o fluconazol.
- antibióticos tales como telitromicina, claritromicina o eritromicina.

Conozca los medicamentos que toma. Guarde una lista de ellos para mostrar a su médico cuando le prescriban un nuevo medicamento.

¿Qué precauciones debo tener al tomar **TEZACAR®?**

TEZACAR® puede causar mareos en algunas personas que lo toman. No conduzca automóviles no use maquinarias ni realice cualquier acción que necesite que usted esté alerta hasta que sepa si **TEZACAR®** lo afecta.

Evite alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranjas amargas mientras toma **TEZACAR®.**

3) ¿Cómo debo tomar TEZACAR®?

- Tome **TEZACAR®** exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- La vía de administración de este producto es oral.
- Los comprimidos deben ingerirse enteros.
- **TEZACAR®** está compuesto por dos comprimidos distintos:
    - El comprimido amarillo que contiene los medicamentos tezacaftor e ivacaftor (tiene la leyenda "100" en una de sus caras y "150" en la otra)
    - El comprimido celeste que contiene el medicamento ivacaftor (tiene la leyenda "150" en una de sus caras y lisa en la otra)
- Tome el comprimido amarillo por la mañana y el celeste por la noche.
- Tome cada comprimido con una separación de **12** horas.
- Tome siempre **TEZACAR®** con alimentos de contenido graso. Ejemplos de alimentos de contenido graso son aquellos preparados con manteca o aceites o aquellos que contienen huevos, productos lácteos (como quesos, leche entera, yogur), frutos secos (como manteca de maní, nueces) o carnes.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de **TEZACAR®** sin consultar primero con su médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de **TEZACAR®**:

Consulte con el médico inmediatamente. Si puede, enséñele el medicamento y este prospecto. Puede presentar efectos adversos.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Toxicología".

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

- Si olvida tomar una dosis de **TEZACAR®** y:
    - Si pasaron **6 horas o menos** desde el momento en que toma habitualmente el comprimido amarillo a la mañana o el comprimido celeste a la noche, **tome la dosis olvidada** con alimentos de contenido graso tan pronto como pueda. Luego tome la dosis siguiente en el momento habitual.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Si pasaron **más de 6 horas** desde el momento en el que usted toma habitualmente el comprimido amarillo a la mañana o el comprimido celeste a la noche **no tome la dosis olvidada**. Tome la dosis siguiente en el momento habitual con alimentos de contenido graso.
- No tome una cantidad mayor de la dosis habitual de **TEZACAR®** para compensar la dosis olvidada

4) ¿Cuáles son los efectos adversos de TEZACAR®?

TEZACAR® puede causar efectos adversos, incluyendo:

- Aumento de **enzimas hepáticas en la sangre** en personas tratadas con **TEZACAR®** o tratadas con ivacaftor sólo**.** Su médico realizará análisis de sangre para controlar su hígado:
  - antes de que comience a tomar **TEZACAR®**
  - cada 3 meses durante su primer año de tratamiento con **TEZACAR®**
  - cada año mientras esté tomando **TEZACAR®**

Su médico puede indicar la realización de análisis de sangre para controlar el hígado con más frecuencia si usted tuvo enzimas hepáticas elevadas en la sangre en el pasado. Llame a su médico inmediatamente si tiene cualquiera de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- dolor o molestia en el área del estómago superior derecha (abdominal)
- color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos
- pérdida de apetito
- náuseas o vómitos
- coloración oscura o ámbar de la orina.

- **Anomalías en el cristalino del ojo (cataratas)** en algunos niños y adolescentes tratados con **TEZACAR®** o tratados con ivacaftor sólo. Si es un niño o un adolescente, su médico debe realizarle exámenes oftálmicos antes y durante el tratamiento con **TEZACAR®** para determinar si tiene cataratas.

Entre los efectos adversos más frecuentes de **TEZACAR®** se incluyen:

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Congestión sinusal
- Mareos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Comunicación de efectos adversos

Si usted experimenta cualquier efecto adverso, informe a su médico. Esto incluye efectos adversos posibles no indicados en este prospecto. Estos no son todos los efectos adversos posibles de **TEZACAR®.**

Para obtener más información, consulte a su médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página Web de ANMAT http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A., a farmacovigilancia@gador.com o teléfono 0800-220-2273

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Siguiendo pautas internacionales, TEZACAR® se encuentran adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

5) ¿Cómo debo conservar TEZACAR®?

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

Este folleto resume la información más importante de TEZACAR®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

Ud. puede tomar TEZACAR® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome TEZACAR® luego de la fecha de vencimiento.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Gador S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N° 59.259

Fecha de última revisión: __/____

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-06419395-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 17 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-129756314 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.17 18:21:13 -03:00

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.17 18:21:14 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

TEZACAR®

TEZACAFTOR 100 mg / IVACAFTOR 150 mg

IVACAFTOR 150 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto amarillo de Tezacaftor/Ivacaftor contiene:

Ivacaftor	150 mg
Tezacaftor	100 mg
Excipientes:	
Lauril sulfato de sodio	0,9375 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	36,5625 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	25 mg
Croscarmelosa sódica	30 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,4 mg
Celulosa microcristalina PH 102	247,6 mg
Estearato de magnesio vegetal	7,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,1 mg
Dióxido de Titanio [1)]	2,4255 mg
Triacetina [1)]	1,2375 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa[1)]	6,237 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/CI 77891) [2)]	0,1 mg
Maltodextrina [2)]	0,188 mg
Carboximetilcelulosa sódica [2)]	0,485 mg
Lecitina [2)]	0,075 mg
Dextrosa monohidrato [2)]	0,152 mg

1) Aquarius Prime BAT 218006

2) Opadry FX Silver 62W28547

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cada comprimido recubierto celeste de Ivacaftor contiene:

Ivacaftor	150 mg
Excipientes:	
Lauril sulfato de sodio	6,5875 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	36,5625 mg
Croscarmelosa sódica	33,9 mg
Celulosa microcristalina PH 101	107,605 mg
Polivinilpirrolidona	28,25 mg
Celulosa microcristalina PH 102	80,88 mg
Estearato de magnesio vegetal	6,215 mg
Indigotina laca alumínica	0,008 mg
Alcohol polivinílico [1)]	5,9968 mg
Dióxido de Titanio [1)]	3,748 mg
Polietilenglicol [1)]	3,0284 mg
Talco [1)]	2,2188 mg
Carboximetilcelulosa Sódica [2)]	0,485 mg
Maltodextrina [2)]	0,188 mg
Dextrosa Monohidrato [2)]	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/CI 77891) [2)]	0,100 mg
Lecitina [2)]	0,075 mg

[1)] Opadry II 85F28751 white

[2)] Opadry FX Silver 62W28547

ACCION TERAPEUTICA

Modulador de CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística).

Código ATC: R07AX31

INDICACIONES

TEZACAR® es una combinación de tezacaftor e ivacaftor, indicado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) a partir de los de 6 años de edad y con un peso mayor o igual a 30 kg que son homocigotas para la mutación *F508del* o que presentan al menos una mutación en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

(CFTR) que presenta respuesta al tratamiento con tezacaftor/ivacaftor en base a los datos *in vitro* y/o la evidencia clínica.*(Ver Propiedades farmacológicas)*

En caso de desconocerse el genotipo de un paciente, debe efectuarse un análisis de mutaciones del gen de la FQ para detectar la presencia de una mutación en el *CFTR* y, posteriormente, debe verificarse el resultado con una secuenciación bidireccional según lo recomienden las instrucciones de uso correspondientes al análisis de mutaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El tezacaftor facilita el procesamiento y la transmigración celular de las formas normales y mutantes seleccionadas del gen CFTR (incluyendo F508del-CFTR) para lograr aumentar la cantidad de proteína CFTR madura en la superficie celular. El ivacaftor es un potenciador de CFTR que facilita el aumento del transporte de cloruro facilitando la apertura del canal de la proteína CFTR en la superficie celular. Para que funcione el ivacaftor tiene que estar presente la proteína CFTR en la superficie celular. El ivacaftor puede potenciar a la proteína CFTR suministrada a la superficie celular por el tezacaftor, llevando a un aumento del transporte de cloruro mayor que con cualquiera de los dos agentes en forma individual. El efecto combinado de tezacaftor e ivacaftor produce un aumento en la cantidad y función de CFTR en la superficie celular, dando por resultado un aumento en el transporte de cloruro.

Ensayo de transporte de cloruro de CFTR en células tiroideas de ratas de Fisher (Fisher rat thyroid, FRT) que expresan la mutación de CFTR

La respuesta a tezacaftor/ivacaftor en relación al transporte de cloruros de la proteína CFTR mutada fue determinada en estudios de electrofisiología con cámara Ussing usando un panel de líneas celulares FRT transfectadas con mutaciones individuales de *CFTR*. Tezacaftor/ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en células FRT que expresan

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

mutaciones de *CFTR* que dan por resultado que la proteína CFTR llegue a la superficie celular.

El umbral de respuesta del transporte de cloruro *in vitro* fue designado como unaumento neto de al menos 10% del valor normal con respecto al valor inicial debido a que es predictivo o se puede esperar razonablemente que prediga el beneficio clínico. Para las mutaciones individualesla magnitud del cambio neto con respecto al valor inicial en el transporte de cloruro mediado por CFTR *in vitro* no está correlacionado con la magnitud de la respuesta clínica

Las mutaciones de empalme no pueden ser estudiadas en el ensayo de FRT.

La **Tabla 1** incluye las mutaciones de *CFTR* que presentaron respuesta en base a (1) una respuesta clínica de VEF_1 y/o (2) datos *in vitro* en estirpe celular tiroidea de ratas Fisher (Fisher rat thyroid, FRT), que indican que tezacaftor/ivacaftor aumenta el transporte de cloruro en al menos 10% del valor normal no tratado con respecto al valor inicial. Las mutaciones del gen *CFTR* que no son sensibles a ivacaftor en forma individual no se espera que presenten respuesta a tezacaftor/ivacaftor, excepto los homocigotas F508del.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1: Lista de las mutaciones del gen *CFTR* que producen proteína CFTR y que responden a tezacaftor/ivacaftor

546insCTA	*E92K*	*G576A*	*L346P*	*R117G*	*S589N*
711+3A→G *	*E116K*	*G576A;R668C* †	*L967S*	*R117H*	*S737F*
2789+5G→A *	*E193K*	*G622D*	*L997F*	*R117L*	*S912L*
3272-26A→G *	*E403D*	*G970D*	*L1324P*	*R117P*	*S945L* *
3849+10kbC→T *	*E588V*	*G1069R*	*L1335P*	*R170H*	*S977F* *
A120T	*E822K*	*G1244E*	*L1480P*	*R258G*	*S1159F*
A234D	*E831X*	*G1249R*	*M152V*	*R334L*	*S1159P*
A349V	*F191V*	*G1349D*	*M265R*	*R334Q*	*S1251N*
A455E *	*F311del*	*H939R*	*M952I*	*R347H* *	*S1255P*
A554E	*F311L*	*H1054D*	*M952T*	*R347L*	*T338I*
A1006E	*F508C*	*H1375P*	*P5L*	*R347P*	*T1036N*
A1067T	*F508C;S1251N* †	*I148T*	*P67L* *	*R352Q* *	*T1053I*
D110E	*F508del* ^	*I175V*	*P205S*	*R352W*	*V201M*
D110H *	*F575Y*	*I336K*	*Q98R*	*R553Q*	*V232D*
D192G	*F1016S*	*I601F*	*Q237E*	*R668C*	*V562I*
D443Y	*F1052V*	*I618T*	*Q237H*	*R751L*	*V754M*
D443Y;G576A;R668C †	*F1074L*	*I807M*	*Q359R*	*R792G*	*V1153E*
D579G *	*F1099L*	*I980K*	*Q1291R*	*R933G*	*V1240G*
D614G	*G126D*	*I1027T*	*R31L*	*R1066H*	*V1293G*
D836Y	*G178E*	*I1139V*	*R74Q*	*R1070Q*	*W1282R*
D924N	*G178R*	*I1269N*	*R74W*	*R1070W* *	*Y109N*
D979V	*G194R*	*I1366N*	*R74W;D1270N* †	*R1162L*	*Y161S*
D1152H *	*G194V*	*K1060T*	*R74W;V201M* †	*R1283M*	*Y1014C*
D1270N	*G314E*	*L15P*	*R74W;V201M;D1270N* †	*R1283S*	*Y1032C*
E56K	*G551D*	*L206W* *	*R75Q*	*S549N*	
E60K	*G551S*	*L320V*	*R117C* *	*S549R*	

* Datos clínicos para estas mutaciones en los estudios clínicos

^ Un paciente tiene que tener dos copias de la mutación F508del o al menos una copia de una mutación sensible presentada en la tabla 1 para ser indicado

† Mutaciones complejas/compuestas en donde un solo alelo del gen CFTR tiene multiples mutaciones; estas existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo.

Farmacodinamia

Efectos sobre el cloruro en el sudor

En el ensayo con pacientes a partir de 12 años homocigotas para la mutación *F508del*, la diferencia de tratamiento entre tezacaftor/ivacaftor y placebo en la media del cambio absoluto con respecto el valor inicial del cloruro en el sudor hasta la Semana 24 fue de -10,1

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

mmoles/L (CI del 95%: -11,4, -8,8).

En el ensayo con pacientes a partir de los 12 años heterocigotas para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se predijo que presentaría respuesta a tezacaftor/ivacaftor, la diferencia del tratamiento en la media del cambio absoluto desde el valor inicial del cloruro en el sudor hasta la Semana 8 fue de -9,5 mmoles/L (CI del 95% : -11,7, -7,3) entre tezacaftor/ivacaftor y el placebo y de -4,5 mmoles/l (CI del 95% : -6,7, -2,3) entre ivacaftor y el placebo.

En el ensayo con pacientes de 6 a menos de 12 años de edad una reducción del cloruro en el sudor fue observada desde el valor inicial hasta la semana 4 y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 24 semanas. La media del cambio absoluto desde el valor inicial del cloruro en el sudor fue -14.5 mmol/l (CI del 95%: -17.4, -11.6) en la semana 24.

Electrofisiología cardiaca

A una dosis 3 veces mayor que la dosis máxima recomendada aprobada, el tezacaftor no prolonga el intervalo QT en un grado clínicamente relevante.

En un estudio separado de ivacaftor que evalúa dosis hasta 3 veces mayores que la dosis máxima recomendada aprobada, ivacaftor no prolonga el intervalo QT en un grado clínicamente relevante.

Propiedades farmacocinéticas de relevancia clínica

La farmacocinética de tezacaftor e ivacaftor es similar entre voluntarios adultos sanos y pacientes con FQ. Después de la administración de una dosis una vez por día de tezacaftor y dos veces por día de ivacaftor en pacientes con FQ, las concentraciones plasmáticas de tezacaftor e ivacaftor alcanzan un equilibrio estacionario dentro de los 8 días y dentro de los 3 a 5 días, respectivamente, después de comenzar el tratamiento. En el equilibrio estacionario, la relación de acumulación es de aproximadamente 1,5 para tezacaftor y 2,2

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

para ivacaftor. Las exposiciones de tezacaftor (administrado sólo o en combinación con ivacaftor) aumentan de una manera aproximadamente proporcional a la dosis con el aumento de la dosis de 10 mg a 300 mg una vez por día. Los parámetros farmacocinéticos claves para tezacaftor e ivacaftor en equilibrio estacionario se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Media (DS) de los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor e ivacaftor en equilibrio estacionario en pacientes con FQ				
	Fármaco	**Cmax (mcg/mL)**	**t½ (h) eficaz**	**ABC0-24hs o ABC0-12hs (mcg·h/ml)***
Tezacaftor 100 mg una vez por día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas	Tezacaftor	5,95 (1,50)	15,0 (3,44)	84,5 (27,8)
	Ivacaftor	1,17 (0,424)	13,7 (6,06)	11,3 (4,60)
*ABC_{0-24h} para tezacaftor y ABC_{0-12h} para ivacaftor				

Absorción

Después de una sola dosis en sujetos sanos en estado postprandial, el tezacaftor fue absorbido con una mediana (rango) de tiempo hasta la concentración máxima ($t_{máx}$) de aproximadamente 4,0 horas (2 a 6 horas). La mediana (rango) de la $t_{máx}$ de ivacaftor fue de aproximadamente 6,0 horas (3 a 10 horas) en el estado postprandial.

Cuando se administró una sola dosis de tezacaftor/ivacaftor con alimentos de contenido graso, la exposición de tezacaftor era similar y la exposición de ivacaftor era aproximadamente 3 veces mayor que cuando se tomó en ayunas.

Distribución

El tezacaftor se une aproximadamente 99% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El ivacaftor se une aproximadamente 99% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida alfa 1 y a la albúmina. Después de la administración oral de tezacaftor 100 mg una vez por día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas en pacientes con FQ en el estado postprandial, la media (±DS) para el volumen aparente de distribución de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

tezacaftor e ivacaftor fue de 271 (157) l y 206 (82,9) l, respectivamente. Tezacaftor e ivacaftor no se dividen preferentemente en los glóbulos rojos humanos.

Metabolismo

El tezacaftor es metabolizado ampliamente en los humanos. Los datos *in vitro* sugieren que el tezacaftor es metabolizado principalmente por CYP3A4 y CYP3A5. Después de una administración oral de una sola dosis de 100 mg de ^{14}C-tezacaftor a hombres sanos, M1, M2 y M5 eran los 3 metabolitos circulantes principales de tezacaftor en humanos. M1 presenta una potencia similar a la de tezacaftor y es considerado farmacológicamente activo. M2 es mucho menos farmacológicamente activo que el tezacaftor o M1, y M5 no se considera farmacológicamente activo. Otro metabolito circulante menor, M3, es formado por glucuronidación directa de tezacaftor.

El ivacaftor también es metabolizado ampliamente en los humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que el ivacaftor es metabolizado principalmente por CYP3A4 y CYP3A5. M1 y M6 son los dos principales metabolitos de ivacaftor en los humanos. M1 tiene aproximadamente un sexto de la potencia de ivacaftor y es considerado farmacológicamente activo. M6 no se considera farmacológicamente activo.

Eliminación

Después de la administración oral de tezacaftor 100 mg una vez por día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas en pacientes con FQ en el estado postprandial, la media (±DS) para los valores de aclaramiento aparentes de tezacaftor e ivacaftor eran de 1,31 (0,41) y 15,7 (6,38) l/h, respectivamente. Después de la administración en estado estacionario de tezacaftor en combinación con ivacaftor en pacientes con FQ, la vida media efectiva de tezacaftor e ivacaftor era de aproximadamente 15,0 (3,44) y 13,7 (6,06) horas, respectivamente.

Excreción

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Después de la administración oral de ^{14}C-tezacaftor, la mayor parte de la dosis (72%) fue excretada en las heces (inalterada o en forma de metabolito M2) y aproximadamente 14% fue recuperada en la orina (principalmente en forma de metabolito M2), dando por resultado una recuperación total media del 86% hasta 21 días después de la dosis.

Menos de 1% de la dosis administrada fue excretada en la orina como tezacaftor inalterado, mostrando que la excreción renal no es la principal vía de eliminación de tezacaftor en los humanos.

Después de la administración oral de ivacaftor sólo, la mayor parte de ivacaftor (87,8%) es eliminada en las heces después de la conversión metabólica. Hubo una eliminación mínima de ivacaftor y sus metabolitos en orina (sólo 6,6% de la radioactividad total fue recuperada en la orina), y hubo una excreción urinaria insignificante de ivacaftor como fármaco inalterado.

Poblaciones especiales

En función de los análisis de PK poblacional, los parámetros de exposición PK de tezacaftor/ivacaftor en niños y adolescentes (de 6 a menos de 18 años de edad) son similares al rango de ABCs observado en adultos cuando se administra en combinación**.**

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 años de edad y con un peso mayor o igual a 30 kg a menos de 12 años de edad.

Tabla 3: Exposición a tezacaftor/ivacaftor por grupo etario, media (DS)

Grupo etario	Dosis	ABCs tezacaftor mcg•h/mL*	ABCs ivacaftor mcg•h/mL*
6 a < 12 años^		71,3 (28,3)	8,5 (3,34)
6 a < 12 años (≥30 kg) ^	tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg	92,7 (21,9)	10,8 (3,52)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

^Las exposiciones en el rango de peso ≥30 kg son predicciones derivadas del modelo PK de población *$ABC_{0\text{-}24\ hs}$ para tezacaftor y $ABC_{0\text{-}12\ hs}$ para ivacaftor

Pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años de edad:

Después de la administración oral de los comprimidos de tezacaftor 100 mg una vez por día / ivacaftor 150 mg cada 12 horas, la media (±DS) de las ABCss fue de 97,1 (35,8) mcg·h/ml y 11,4 (5,50) mcg·h/ml, respectivamente para tezacaftor e ivacaftor, similar a la ABCss media en pacientes adultos a los que se les administraron comprimidos de tezacaftor 100 mg una vez por día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas.

Pacientes con insuficiencia renal

Tezacaftor/ivacaftor no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina ≤30 mL/min) ni en pacientes con enfermedad renal terminal. En un estudio farmacocinético en humanos con tezacaftor solo, hubo una eliminación mínima de tezacaftor y sus metabolitos en la orina (sólo 13,7% de la radioactividad total fue recuperada en la orina con 0,79% como fármaco inalterado).

En un estudio farmacocinético en humanos con ivacaftor sólo, hubo una eliminación mínima de ivacaftor y sus metabolitos en la orina (sólo 6,6% de la radioactividad total fue recuperada en la orina).

En un análisis farmacocinético poblacional, los datos de 665 pacientes que recibían tezacaftor o tezacaftor en combinación con ivacaftor en ensayos clínicos de Fase 2/3 indicaron que una insuficiencia renal leve (N=147; TFGe (tasa de filtración glomerular estimada) de 60 a menos de 90 mL/min/1,73 m^2) y moderada (N=7; TFGe 30 a menos de 60 mL/min/1,73 m^2) no afectó el aclaramiento de tezacaftor considerablemente. *(ver Posología y Administración, Poblaciones Especiales)*

Pacientes con insuficiencia hepática

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Después de múltiples dosis de tezacaftor e ivacaftor durante 10 días, los pacientes con deterioro moderado de la función hepática (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron un aumento de aproximadamente 36% en la ABC y un aumento de 10% en la $C_{máx}$ para tezacaftor, y un aumento de 1,5 veces en la ABC de ivacaftor en comparación con sujetos sanos demográficamente correspondientes. En un estudio realizado por separado, los pacientes con deterioro moderado de la función hepática (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron una $C_{máx}$ de ivacaftor similar pero un aumento aproximadamente de 2,0 veces en la $ABC_{0-\infty}$ de ivacaftor en comparación con sujetos sanos demográficamente correspondientes.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A, puntuación 5 a 6) o severa (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15) que recibían tezacaftor/ivacaftor. La magnitud del aumento en la exposición en los pacientes con insuficiencia hepática severa es desconocida, pero se espera que sea mayor que la observada en pacientes con insuficiencia hepática moderada *(ver Posología y Administración, Poblaciones Especiales)*

Pacientes de sexo masculino y femenino

Los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor e ivacaftor son similares en hombres y mujeres

POSOLOGÍA /DOSIFICACION – Modo de administración

Modo de administración

TEZACAR® es para uso oral. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos enteros. TEZACAR® debería tomarse con alimentos con contenido graso, tales como los alimentos recomendados en las guías nutricionales estándar para la enfermedad. Ejemplos de alimentos que contienen grasa son aquellos preparados con manteca o aceites o aquellos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

que contienen huevos, productos lácteos (cómo quesos, leche entera), frutos secos (como manteca de maní, nueces) o carnes. (ver P*ropiedades farmacológicas*, *Absorción*)

Posología

Dosis recomendada en adultos, adolescentes y niños a partir de los de 6 años de edad y con un peso igual o mayor de 30kg

La dosis recomendada es un comprimido (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) tomado por la mañana y un comprimido (ivacaftor 150 mg) tomado por la noche, separados por aproximadamente 12 horas. TEZACAR® es para uso oral.

Dosis omitidas

Si pasaron 6 horas o menos desde la dosis de la mañana o de la noche que se olvidó tomar, el paciente debe tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible y continuar con el régimen original. Si pasaron más de 6 horas desde la dosis olvidada de la mañana o de la noche, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. La siguiente dosis del régimen puede tomarse al horario usual. No debe tomarse más de una dosis al mismo tiempo.

Posología en poblaciones especiales

Dosis recomendada para los pacientes con insuficiencia hepática

Para el ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática, consulte la Tabla 4.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C), pero se espera que la exposición de tezacaftor e ivacaftor sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, TEZACAR® debe usarse con precaución con una dosis ajustada después de evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en estos pacientes. *(Ver Posologia y administración, Poblaciones Especiales, Propiedades Farmacológicas).*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 4: Recomendaciones de dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática		
Insuficiencia hepática	**Mañana**	**Noche**
Leve (Child-Pugh Clase A)	No requiere ajuste de la dosis	No requiere ajuste de la dosis
Moderada (Child-Pugh Clase B)	Un comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una vez por día	Sin la dosis de ivacaftor de 150 mg
Severa (Child-Pugh Clase C)	Un comprimido de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg una vez por día (o con menor frecuencia)	

Ajuste de la dosis para pacientes que toman fármacos que son inhibidores de la CYP3A

El régimen de dosificación de TEZACAR® debería ser ajustado cuando es coadministrado con inhibidores moderados y potentes de la CYP3A.Cuando se coadministra con inhibidores moderados de la CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina), el régimen de dosificación debería ser ajustado como se indica en la Tabla 5 *(Ver Interacciones con otros Fármacos, Propiedades Farmacológicas)*. Cuando se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), el régimen de dosificación debería ser ajustado como en la Tabla 5 *(ver Interacciones con otros Fármacos, Propiedades Farmacológicas)*.

Tabla 5. Esquema de dosificación para el uso concomitante de TEZACAR® con Inhibidores moderados de la CYP3A				
	Día 1	**Día 2**	**Día 3**	**Día 4***
Dosis de la mañana				
Comprimido de Tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	√	-	√	-
Comprimido de Ivacaftor 150 mg	-	√	-	√
Dosis de la noche				
Comprimido de Ivacaftor 150 mg	-	-	-	-

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

*Continuar la administración de la dosis con los comprimidos de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg o comprimidos de ivacaftor 150 mg en días alternados.			
Esquema de dosificación para el uso concomitante de TEZACAR® con Inhibidores potentes de la CYP3A			
	Día 1	**Día 2 y Día 3**	**Día 4#**
Dosis de la mañana			
Comprimido de Tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	√	-	√
Dosis de la noche^			
Comprimido de Ivacaftor 150 mg	-	-	-
#Continuar con la dosis con los comprimidos de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dos veces por semana, que se toman con 3 a 4 días de diferencia aproximadamente. ^No se debe tomar la dosis de la noche de ivacaftor 150 mg ningún día.			

Deberían evitarse alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con TEZACAR® *(Ver Interacciones con otros Fármacos).*

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a algunos de los principios activos o algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Elevaciones de las transaminasas (AST/ALT)

Se han observado aumento de transaminasas en pacientes con FQ tratados con tezacaftor/ivacaftor, así como también con monoterapia con ivacaftor. Se recomienda realizar evaluaciones de las transaminasas (ALT y AST) en todos los pacientes antes de comenzar con la administración de TEZACAR®, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y luego anualmente. Para los pacientes con antecedentes de elevaciones de las transaminasas debería considerarse un monitoreo más frecuente. En el caso de elevaciones significativas de las transaminasas, por ejemplo, pacientes con valores de ALT o AST >5 del límite superior del rango normal (LSN), o valores de ALT o AST >3 del LSN con valores de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

bilirrubina >2 del LSN, la administración debe ser interrumpida y deberían seguirse estrechamente con pruebas de laboratorio hasta que se resuelvan las anomalías. Después de la resolución de las elevaciones de las transaminasas deben considerarse los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento *(ver Reacciones adversas)*.

Uso concomitante con inductores de la CYP3A

La exposición a ivacaftor es significativamente disminuida y la exposición a tezacaftor puede ser reducida por el uso concomitante de inductores de la CYP3A, que pueden reducir la efectividad terapéutica de TEZACAR®. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración con inductores potentes de la CYP3A *(Ver interacciones medicamentosas y propiedades farmacológicas)*

Cataratas

Se han informado casos de opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos tratados con tezacaftor/ivacaftor, así como también con monoterapia con ivacaftor. Aunque se encontraban presentes otros factores de riesgo en algunos casos (tal como uso de corticosteroides, exposición a radiación), no se puede excluir un posible riesgo atribuible al tratamiento con tezacaftor/ivacaftor. Se recomienda realizar exámenes oftalmológicos iniciales y de seguimiento en pacientes pediátricos al iniciar el tratamiento con TEZACAR® *(Ver Poblaciones Especiales)*.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

<u>Probabilidad de que otros fármacos afecten a tezacaftor/ivacaftor</u>

Inductores de la CYP3A

Tezacaftor e ivacaftor son sustratos de la CYP3A (ivacaftor es un sustrato sensible de la CYP3A). El uso concomitante de inductores de la CYP3A puede dar por resultado exposiciones reducidas y por lo tanto una eficacia de TEZACAR® reducida. La

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

coadministración de ivacaftor con rifampina, un potente inductor de la CYP3A, disminuyó significativamente la exposición de ivacaftor (área bajo la curva [ABC]) un 89%. Se puede esperar también que las exposiciones de tezacaftor disminuyan significativamente durante la coadministración con inductores potentes de la CYP3A. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de TEZACAR® con inductores potentes de la CYP3A *(ver Advertencias y Precauciones, Propiedades Farmacológicas)*.

Ejemplos de inductores potentes de la CYP3A incluyen:

● rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Inhibidores de la CYP3A

La coadministración con itraconazol, un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó la exposición de tezacaftor (ABC) 4,0 veces e ivacaftor 15,6 veces. Cuando se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A, el régimen de dosificación de TEZACAR® debería ser ajustado *(Ver Posología y Administración, Propiedades Farmacológicas)*.

Ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A incluyen:

● ketoconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol

● telitromicina y claritromicina

La coadministración de fluconazol aumentó la exposición a ivacaftor (ABC) 3,0 veces. La simulación sugirió que la coadministración con fluconazol, un inhibidor moderado de la CYP3A, puede aumentar la exposición a tezacaftor (ABC) aproximadamente 2,0 veces. Cuando se coadministra con inhibidores moderados de la CYP3A, el régimen de dosificación de TEZACAR® debería ajustarse *(ver Posología y Administración, Propiedades Farmacológicas)*.

Ejemplos de inhibidores moderados de la CYP3A incluyen:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

● fluconazol

● eritromicina

La coadministración de tezacaftor/ivacaftor con jugo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben moderadamente la CYP3A, puede aumentar la exposición de tezacaftor e ivacaftor; por lo tanto, deben evitarse los alimentos o las bebidas que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con TEZACAR® (*ver Posología y Administración, Propiedades Farmacológicas).*

Ciprofloxacina

La coadministración de tezacaftor/ivacaftor con ciprofloxacina no tuvo un efecto significativo sobre la exposición de tezacaftor o ivacaftor. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis durante la administración concomitante de TEZACAR® con ciprofloxacina *(ver Propiedades Farmacológicas)*.

Probabilidad de que tezacaftor/ivacaftor afecte a otros fármacos

Sustratos de la CYP3A

La coadministración de tezacaftor/ivacaftor con midazolam (oral), un sustrato sensible a la CYP3A, no afectó la exposición de midazolam. No se requiere un ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A cuando se coadministra con TEZACAR® (*Ver Propiedades Farmacológicas).*

Substratos de la CYP2C9

Ivacaftor puede inhibir a la CYP2C9; por lo tanto se recomienda el monitoreo del coeficiente internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) durante la coadministración de TEZACAR® con warfarina. Otros productos terapéuticos para los cuales la exposición puede ser aumentada por tezacaftor/ivacaftor incluyen glimepirida y glipizida; estos productos terapéuticos deberían ser usados con precaución (*ver Propiedades farmacologicas)*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Digoxina y otros sustratos de P-gp

La coadministración de tezacaftor/ivacaftor con digoxina, un sustrato sensible a P-gp, aumentó la exposición de digoxina 1,3 veces consistente con una inhibición débil de P-gp por ivacaftor. La administración de tezacaftor/ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica de productos medicinales que son sustratos sensibles de P-gp, que pueden aumentar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas. Cuando se usa TEZACAR® en forma concomitante con digoxina u otros sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus, se debe tener precaución y realizar un monitoreo apropiado *(ver Propiedades Farmacológicas).*

Anticonceptivos hormonales

Se ha estudiado tezacaftor/ivacaftor con un anticonceptivo oral de etinilestradiol/ noretindrona y se halló que no tenía un efecto significativo sobre las exposiciones del anticonceptivo hormonal. No se espera que TEZACAR® modifique la eficacia de los anticonceptivos hormonales *(ver Propiedades Farmacológicas)*.

<u>Estudios de interacciones con otros fármacos</u>

Se realizaron estudios de interacción farmacológica con tezacaftor/ivacaftor y otros fármacos que probablemente se administren en conjunto con tezacaftor/ivacaftor o con fármacos que se utilizan con frecuencia como sondas para los estudios de interacción farmacocinética *(ver Interacciones con otros Fármacos)*.

Probabilidad de que tezacaftor/Ivacaftor afecte a otros fármacos

Los estudios clínicos realizados (con rosiglitazona y desipramina – ver Tabla 6) mostraron que ivacaftor no es un inhibidor de CYP2C8 o CYP2D6. En base a resultados *in vitro*, ivacaftor tiene el potencial para inhibir a la CYP3A y a P-gp, y también puede inhibir a la CYP2C9. *In vitro*, el ivacaftor no fue un inductor de las isoenzimas CYP. El ivacaftor no es

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

un inhibidor de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 u OAT3.

En base a los resultados *in vitro*, el tezacaftor tiene un bajo potencial para inhibir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. El tezacaftor tiene un bajo potencial para inducir a CYP3A, pero no es un inductor de CYP1A2 ni de CYP2B6. El tezacaftor tiene un bajo potencial para inhibir los transportadores P-gp, proteína resistente al cáncer de mama (breast cancer resistant protein, BCRP), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 o OAT3.

Los estudios clínicos con midazolam mostraron que la combinación Tezacaftor/ivacaftor no es un inhibidor de la CYP3A. La coadministración de tezacaftor/ivacaftor con digoxina, un sustrato sensible de P-gp , aumentó la exposición a digoxina 1,3 veces. La coadministración de tezacftor/ivacaftor con un anticonceptivo oral de etinilestradiol/ noretindrona no tuvo un efecto significativo sobre las exposiciones de los anticonceptivos hormonales.

Los efectos de tezacaftor e ivacaftor (o ivacaftor sólo) sobre la exposición de los fármacos coadministrados se muestran en la Tabla 6 *(ver Interacciones con otros fármacos)*.

Probabilidad de que otros fármacos afecten a tezacaftor/Ivacaftor

Estudios *in vitro* mostraron que ivacaftor y tezacaftor eran sustratos de las enzimas CYP3A (es decir, CYP3A4 y CYP3A5). La exposición a ivacaftor y tezacaftor se verá reducida por la administración concomitante con inductores de CYP3A y se verá aumentada por la administración concomitante de inhibidores de CYP3A.

Estudios *in vitro* mostraron que tezacaftor es un sustrato para el transportador de captación OATP1B1 y para los transportadores de descarga P-gp y, BCRP. El tezacaftor no es un sustrato para OATP1B3. Estudios *in vitro* mostraron que el ivacaftor no es un sustrato para OATP1B1, OATP1B3 o P-gp.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los efectos de fármacos coadministrados sobre la exposición de tezacaftor e ivacaftor (o ivacaftor sólo) se muestran en la Tabla 7 *(ver Posología y Administración e Interacciones con otros fármacos)*.

Tabla 6: Impacto de tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor sobre otros fármacos					
	Dosis y régimen			**Relación media (CI del 90%) de otros fármacos** **Sin efecto = 1,0**	
Fármaco	**Dosis**	**TEZ/IVA o IVA**	**Efecto sobre la PK del fármaco**	**ABC**	**Cmáx**
Midazolam	Dosis oral única de 2 mg	TEZ 100 mg/IVA 150 mg cada mañana + IVA 150 mg cada noche	↔Midazolam	1,12 (1,01, 1,25)	1,13 (1,01, 1,25)
Digoxina	Dosis única de 0,5 mg	TEZ 100 mg/IVA 150 mg cada mañana + IVA 150 mg cada noche	↑ Digoxina	1,30 (1,17, 1,45)	1,32 (1,07, 1,64)
Anticonceptivo oral	Etinilestradiol/ Noretindrona 0,035 mg/1,0 mg una vez por día	TEZ 100 mg/IVA 150 mg cada mañana + IVA 150 mg cada noche	↔Etinil estradiol	1,12 (1,03, 1,22)	1,15 (0,99, 1,33)
			↔ Noretindrona	1,05 (0,98, 1,12)	1,01 (0,87, 1,19)
Pitavastatina	Dosis única de 2 mg	TEZ 100 mg/IVA 150 mg cada mañana + IVA 150 mg cada tarde	↑ Pitavastatina*	1,24 (1,27, 1,31)	0,977 (0,841, 1,14)
Rosiglitazona	Dosis oral única de 4 mg	IVA 150 mg dos veces por día	↔Rosiglitazona	0,975 (0,897, 1,06)	0,928 (0,858, 1,00)
Desipramina	Dosis única de 50 mg	IVA 150 mg dos veces por día	↔ Desipramina	1,04 (0,985, 1,10)	1,00 (0,939; 1,07)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambios. CI = Intervalo de confianza; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; PK = Farmacocinética

* El efecto no es clínicamente significativo - no es necesario un ajuste de la dosis

Tabla 7: Impacto de otros fármacos sobre tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor					
	Dosis y régimen			**Relación media (CI del 90%) de tezacaftor e ivacaftor** **Sin efecto = 1,0**	
Fármaco	**Dosis**	**TEZ/IVA o IVA**	**Efecto sobre la PK de TEZ/IVA**	**ABC**	**Cmáx**
Itraconazol	200 mg dos veces por día el Día 1, seguido por 200 mg una vez por día	TEZ 25 mg + IVA 50 mg una vez por día	↑ Tezacaftor	4,02 (3,71, 4,63)	2,83 (2,62, 3,07)
			↑ Ivacaftor	15,6 (13,4, 18,1)	8,60 (7,41, 9,98)
Ciprofloxacina	750 mg dos veces por día	TEZ 50 mg + IVA 150 mg dos veces por día	↔ Tezacaftor	1,08 (1,03, 1,13)	1,05 (0,99, 1,11)
			↑ Ivacaftor*	1,17 (1,06, 1,30)	1,18 (1,06, 1,31)
Anticonceptivo oral	Noretindrona/etinilestradiol 1,0 mg/ 0,035 mg una vez por día	TEZ 100 mg/IVA 150 mg cada mañana + IVA 150 mg cada noche	↔ Tezacaftor	1,01 (0,963, 1,05)	1,01 (0,933, 1,09)
			↔ Ivacaftor	1,03 (0,960, 1,11)	1,03 (0,941, 1,14)
Rifampicina	600 mg una vez por día	Dosis única de IVA 150 mg	↓ Ivacaftor	0,114 (0,097, 0,136)	0,200 (0,168, 0,239)
Fluconazol	Dosis única de 400 mg el Día 1, seguido por 200 mg una vez por día	IVA 150 mg dos veces por día	↑ Ivacaftor	2,95 (2,27, 3,82)	2,47 (1,93, 3,17)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambios. CI = Intervalo de confianza; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; PK = Farmacocinética

*El efecto no es clínicamente significativo – no es necesario un ajuste de la dosis

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad y de la reproducción

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad, ni compromiso de la fertilidad con la combinación de tezacaftor e ivacaftor. Sin embargo, se describen a continuación estudios separados de tezacaftor e ivacaftor.

Tezacaftor

Se realizó un estudio de 2 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 de tezacaftor en ratas machos y hembras con dosis orales de hasta 50 y 75 mg/kg/día (aproximadamente 2 y 3 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD, por sus siglas en ingles)) en base a las ABCs sumadas de tezacaftor y sus metabolitos en machos y hembras, respectivamente). No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones transgénicos Tg.rasH2 machos y hembras con dosis de tezacaftor de hasta 500 mg/kg/día.

Tezacaftor arrojó resultados negativos para la genotoxicidad en los siguientes análisis: prueba de Ames para la mutación genética bacteriana, análisis de aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hámster chino y prueba de micronúcleos en ratones *in vivo*.

No se observaron efectos sobre la fertilidad en machos y hembras 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 base a la ABC sumada de tezacaftor y el metabolito M1).

Ivacaftor

Se realizaron 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 de ivacaftor en ratones o ratas con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día y 50 mg/kg/día,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

respectivamente (aproximadamente equivalentes a 2 y 9 veces la MRHD, respectivamente, en base a las ABCs sumadas de ivacaftor y sus metabolitos).

Ivacaftor arrojo resultados negativos para genotoxicidad en los siguientes ensayos: prueba de Ames para la mutación genética bacteriana, ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hámster chino y prueba de micronúcleos en ratones *in vivo*.

El ivacaftor alteró los índices de fertilidad y performance reproductiva en ratas machos y hembras con dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 9 y 6 veces, respectivamente, la MRHD en base a las ABCs sumadas de ivacaftor y sus metabolitos). Se observaron aumentos en los periodos de celo prolongado en hembras con dosis de 200 mg/kg/día. El ivacaftor también aumentó el número de hembras con embriones no viables y disminuyó los cuerpos lúteos, las implantaciones y los embriones viables en ratas con dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la MRHD en base a las ABCs sumadas de ivacaftor y sus metabolitos) cuando se administró a las madres antes y durante la preñez temprana. Estos problemas de fertilidad y performance reproductiva en ratas machos y hembras con dosis de 200 mg/kg/día fueron atribuidos a toxicidad severa. No se observaron efectos sobre los índices de fertilidad y performance reproductiva en ratas macho y hembra con dosis ≤100 mg/kg/día (aproximadamente 6 y 4 veces, respectivamente, la MRHD en base a las ABCs sumadas de ivacaftor y sus metabolitos).

Poblaciones especiales

Embarazo

Resumen de riesgos

Hay datos limitados e incompletos en seres humanos obtenidos de los ensayos clínicos y de los informes post-comercialización sobre el uso de tezacaftor/ivacaftor o sus componentes individuales, en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se puede informar un riesgo asociado

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

al fármaco. Aunque no hay estudios de reproducción en animales con la administración concomitante de tezacaftor e ivacaftor, se realizaron estudios de reproducción y de desarrollo separados con tezacaftor e ivacaftor en ratas y conejas preñadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración oral de tezacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró teratogenicidad o efectos adversos sobre el desarrollo con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 3 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) en ratas y 0,2 veces la MRHD en conejas (en base a las ABCs sumadas para tezacaftor y el metabolito M1). La administración oral de ivacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró teratogenicidad o efectos adversos sobre el desarrollo con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 6 y 16 veces la exposición a la MRHD, respectivamente. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo después de la administración oral tanto de tezacaftor como de ivacaftor en ratas preñadas desde el período de organogénesis hasta la lactancia con dosis que produjeron exposiciones maternas aproximadamente 1 y 4 veces las exposiciones a la MRHD, respectivamente (*ver Datos*).

No se conoce el riesgo inicial asociado a las principales anomalías congénitas y abortos para la población indicada. En la población general de los EE.UU, el riesgo asociado estimado de defectos congénitos importantes y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

<u>Datos</u>

Datos en animales

Tezacaftor

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas a las que se les administró la dosis durante el período de organogénesis desde el día 6 al 17 de gestación, tezacaftor no

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

fue teratogénico y no afectó el desarrollo ni la supervivencia fetal a exposiciones de hasta 3 veces la MRHD (en base a las ABCs sumadas para tezacaftor y el metabolito M1 con dosis orales maternas de hasta 100 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo embrio-fetal realizado en conejas preñadas a las que se les administró la dosis durante el período de organogénesis desde el día 7al 20 de gestación, tezacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo o la supervivencia fetal a exposiciones de hasta 0,2 veces la MRHD (en base a las ABCs sumadas para tezacaftor y el metabolito M1 con dosis orales maternas de hasta 25 mg/kg/día). Se observaron pesos corporales fetales más bajos en conejos con una dosis maternalmente tóxica que produjo exposiciones aproximadamente 1 vez la MRHD (con una dosis materna de 50 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo pre- y postnatal (pre- and postnatal development PPND) en ratas preñadas a las que se les administró la dosis desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de la lactancia, tezacaftor no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo de las crías con una exposición de aproximadamente 1 vez la MRHD (en base a las ABCs sumadas para tezacaftor y el metabolito M1 con una dosis materna de 25 mg/kg/día). Se observaron menores pesos corporales fetales y retardos tempranos del desarrollo como la separación del pabellón auricular, la apertura de los ojos y el reflejo de enderezamiento con una dosis maternalmente tóxica (en base a la pérdida de peso materno) que produjo exposiciones aproximadamente 2 veces la exposición a la MRHD (en base a las ABCs sumadas para tezacaftor y el metabolito M1 a una dosis oral materna de 50 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de tezacaftor en ratas preñadas.

Ivacaftor

En un estudio de desarrollo embrio-fetal realizado en ratas preñadas que recibieron la dosis durante el período de organogénesis desde el días 7al 17 de gestación, ivacaftor no fue teratogénico y no afectó la supervivencia fetal con exposiciones de hasta 6 veces la MRHD (en base a las ABCs sumadas para ivacaftor y sus metabolitos con una dosis oral materna

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de 200 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo embrio-fetal en conejas preñadas a las que se les administró la dosis durante el período de organogénesis desde el día 7 al 19 de gestación, ivacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo o la supervivencia fetal con exposiciones de hasta 16 veces la MRHD (en base a una ABC para ivacaftor con dosis orales maternas de hasta 100 mg/kg/día). En un estudio PPND en ratas preñadas a las que se les administró la dosis desde el día 7 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia el, ivacaftor no tuvo efectos sobre el parto, el crecimiento y el desarrollo de las crías con exposiciones de hasta 4 veces la MRHD (en base a las ABCs sumadas para ivacaftor y sus metabolitos con dosis orales maternas de hasta 100 mg/kg/día). Se observaron menores pesos corporales fetales con una dosis maternalmente tóxica que produjo exposiciones de 6 veces la MRHD. Se observó transferencia placentaria de ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información con respecto a la presencia de tezacaftor o ivacaftor en la leche humana, ni los efectos sobre el bebé amamantado, o los efectos sobre la producción de leche. Ambos, tezacaftor e ivacaftor, son excretados en la leche de ratas lactantes *(ver Datos)*. Se deben considerar los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de tomar TEZACAR® y cualquier posible efecto adverso potencial derivado de TEZACAR® en el bebé amamantado o por la condición materna subyacente.

Datos

Tezacaftor

Se demostró la excreción láctea de tezacaftor en ratas después de una sola dosis oral (30 mg/kg) de ^{14}C-tezacaftor administrado 6 a 10 días postparto en las madres lactantes. La exposición de ^{14}C-tezacaftor en la leche fue aproximadamente 3 veces mayor que en el

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

plasma (en base a la ABC_{0-24h}).

Ivacaftor

Se demostró la excreción láctea de ivacaftor en ratas después de una sola dosis oral (100 mg/kg) de ^{14}C-ivacaftor administrado 9 a 10 días postparto en las madres lactantes. La exposición de ^{14}C-ivacaftor en la leche fue aproximadamente 1,5 veces mayor que en el plasma (en base a la ABC_{0-24h}).

Poblaciones especiales

Empleo en población pediátrica

Se han establecido la seguridad y eficacia de tezacaftor/ivacaftorpara el tratamiento de la FQ en pacientes pediátricos desde los 6 años de edad a menos de 18 años que son homocigotas para la mutación *F508del* o que tienen al menos una mutación en el gen *CFTR* que presenta respuesta al tratamiento con a tezacaftor/ivacaftor en base a los datos *in vitro* y/o la evidencia clínica. *(ver Propiedades Farmacológicas)*

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de tezacaftor/ivacaftor en pacientes con FQ menores de 6 años de edad.

Datos de toxicidad en animales jóvenes:

Se observaron hallazgos de cataratas en ratas jóvenes a las que se les administró niveles de dosis de ivacaftor de 10 mg/kg/día y mayores (0,25 veces la MRHD en base a la exposición sistémica de ivacaftor y sus metabolitos) desde el día 7 hasta el día 35 en el periodo posnatal. Este hallazgo no se observó en animales de más edad.

Empleo en pacientes de edad avanzada

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los ensayos clínicos de tezacaftor/ivacaftor no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden en forma diferente de los pacientes más jóvenes

Empleo en insuficiencia renal

Tezacaftor/ivacaftor no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa ni en pacientes con enfermedad renal terminal. No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal terminal (*ver Propiedades Farmacológicas.)*

Empleo en Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Se recomienda administrar una dosis reducida de TEZACAR® a los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C), pero es de esperar que la exposición de tezacaftor/ivacaftor sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, usar con precaución a una dosis reducida en pacientes con insuficiencia hepática severa después de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento *(ver Posología y Administración, Propiedades Farmacológicas)*.

Pacientes con disfunción pulmonar severa

En dos estudios clínicos se incluyeron un total de 39 pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor que tenían valores de $ppVEF_1$ <40 inicial (rango 30-40); 23 pacientes en el primer estudio y 16 pacientes en el segundo. Hubo 24 pacientes tratados con placebo en el primer estudio y 15 pacientes tratados con placebo y 13 pacientes tratados con ivacaftor en el segundo estudio, que tenían $ppVEF_1$<40 inicial. La seguridad y la eficacia en este

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

subgrupo eran comparables con los resultados generales observados en ambos estudios.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tezacaftor/ivacaftor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han comunicado casos de mareos en los pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor, así como con ivacaftor en monoterapia. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciónes adversas se comentan con mayores detalles en otras secciones del prospecto:

● Elevaciones de las transaminasas *(ver Advertencias y Precauciones)*● Cataratas (ver Advertencias y Precauciones)

Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparados directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad general de tezacaftor/ivacaftor se basa en datos de 1001 pacientes en tres ensayos clinicos, doble ciego, controlados con placebo: dos ensayos de grupos paralelos de 12 y 24 semanas de duración y un ensayo de diseño cruzado de 8 semanas de duración. Los pacientes elegibles también podían participar en un estudio de extensión abierta que evaluó seguridad (hasta 96 semanas de tratamiento con tezacaftor/ivacaftor). En los tres ensayos controlados con placebo, un total de 496 pacientes con FQ de 12 años y mayores recibieron al menos una dosis de tezacaftor/ivacaftor. La proporción de pacientes

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

que discontinuaron el fármaco en estudio prematuramente debido a eventos adversos fue de 1,6% para los pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor y 2,0% para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas serias, ya sea que los investigadores las consideraron relacionadas con el fármaco como las que no, que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor comparados con el placebo incluyeron síndrome de obstrucción intestinal distal en 3 (0,6%) pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor versus 0 en pacientes tratados con placebo. No hubo muertes en los ensayos controlados con placebo, y se produjo una muerte en el estudio de extensión abierto debido a insuficiencia respiratoria e infección por influenza en un paciente que había discontinuado tezacaftor/ivacaftor siete semanas antes.

El perfil de seguridad de tezacaftor/ivacaftor era en general similar en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo análisis por edad, sexo, el $ppVEF_1$ inicial, y regiones geográficas.

La Tabla 8 presenta reacciones adversas que se produjeron en ≥3% de los pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor. Estas reacciones también se produjeron a una tasa mayor que en los pacientes tratados con placebo en los ensayos de grupos paralelos, controlados con placebo de 12 y 24 semanas

Tabla 8: Incidencia de reacciones adversas al fármaco en ≥3% de los pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor y en mayor cantidad que los tratados con placebo

Reacciones adversas (Término preferido)	**Tezacaftor/Ivacaftor N=334 n (%)**	**Placebo N=343 n (%)**
Cefalea	49 (15)	44 (13)
Náusea	29 (9)	24 (7)
Congestión de senos paranasales	13 (4)	6 (2)
Mareos	12 (4)	8 (2)

Los datos de seguridad de los siguientes estudios son similares a los observados en los estudios que permitieron elaborar la tabla de frecuencia:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

● un ensayo cruzado de 8 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 244 pacientes con FQ de 12 años de edad y mayores que eran heterocigotas para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se predijo que respondería a tezacaftor/ivacaftor

● un estudio de 24 semanas, abierto, en 70 pacientes con FQ de 6 años a menos de 12 años de edad que eran o bien homocigotas para la mutación *F508del* o heterocigotas para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se predijo que respondería a tezacaftor/ivacaftor.

Anomalías de laboratorio

Elevaciones de las transaminasas

Durante los ensayos controlados con placebo en pacientes de 12 años de edad y mayores, la incidencia de valores máximos de transaminasas (ALT o AST) >8, >5 o >3 veces el límite superior del rango normal (LSN) era similar entre los pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor y los pacientes tratados con placebo; 0,2%, 1,0% y 3,4% en pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor y 0,4%, 1,0% y 3,4% en pacientes tratados con placebo. Un paciente (0,2%) tratado con tezacaftor/ivacaftor y 2 pacientes (0,4%) tratados con placebo discontinuaron en forma permanente el tratamiento por transaminasas elevadas. Ningún paciente tratado con tezacaftor/ivacaftor experimentó una elevación de transaminasas >3 veces el LSN asociada con bilirrubina total elevada >2 veces el LSN.

Durante un estudio de de 24 semanas, abierto, en pacientes de 6 años a menos de 12 años de edad, la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) >8, >5 y >3 x LSN fue de 1,4%, 4,3% y 10,0%, respectivamente. Ningún paciente tratado con tezacaftor/ivacaftor experimentó una elevación de transaminasas >3 x LSN asociada con bilirrubina total elevada >2 x LSN o discontinuó el tratamiento con tezacaftor/ivacaftor debido a elevaciones de las transaminasas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

Siguiendo pautas internacionales, TEZACAR® se encuentran adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se encuentra disponible un antídoto específico para la sobredosificación con TEZACAR®. El tratamiento de la sobredosificación consiste en medidas de soporte generales incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Toxicología".

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos (30 comprimidos recubiertos amarillos de la combinación Tezacaftor/Ivacaftor + 30 comprimidos recubiertos celestes de Ivacaftor)

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Gador S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. Tel: 4858-9000

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N° 59.259

Fecha de última revisión: __/____

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-06419330-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 17 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-129756314 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.17 18:21:03 -03:00

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.17 18:21:05 -03:00