



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-07532514-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-07532514-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 SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIXACAR / ELEXACAFTOR - IVACAFTOR – TEZACAFTOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ELEXACAFTOR 100 mg - IVACAFTOR 75 mg - TEZACAFTOR 50 mg; aprobada por Certificado N° 59.499.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposiciones N°: 5904/96 y 3855/98, Circular N° 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 SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIXACAR / ELEXACAFTOR - IVACAFTOR – TEZACAFTOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ELEXACAFTOR 100 mg - IVACAFTOR 75 mg - TEZACAFTOR 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-11925893-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-11925864-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59499, 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 Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-07532514-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.03.15 17:37:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.15 17:37:44 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

TRIXACAR®

ELEXACAFTOR 100 mg / TEZACAFTOR 50 mg / IVACAFTOR 75 mg

IVACAFTOR 150 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto naranja de **Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor** contiene:

Elexacaftor	100,000 mg
Tezacaftor	50,000 mg
Ivacaftor	75,000 mg

Excipientes:

Hidroxipropilmetilcelulosa	12,500 mg
Lauril sulfato de sodio	25,631 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	0,469 mg
Croscarmelosa sódica	29,400 mg
Celulosa microcristalina PH 101	119,600 mg
Celulosa microcristalina PH 102	74,950 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,450 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,600 mg
Triacetina	1,155 mg
Dioxido de titanio	2,133 mg
Óxido de hierro Amarillo (CI N° 77492)	0,090 mg

Óxido de hierro rojo (CI N° 77491)	0,022 mg
Carboximetilcelulosa sódica	0,485 mg
Maltodextrina	0,188 mg
Dextrosa monohidrato	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/CI 77891)	0,100 mg
Lecitina	0,075 mg

Cada comprimido recubierto celeste de **Ivacaftor** contiene:

Ivacaftor	150 mg
-----------	--------

Excipientes:

Laurilsulfato de sodio	6,5875 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	36,5625 mg
Croscarmelosa sódica	33,900 mg
Celulosa microcristalina PH101	107,605 mg
Polivinilpirrolidona	28,25 mg
Celulosa microcristalina PH102	80,88 mg
Estearato de magnesio vegetal	6,215 mg
Indigotina laca aluminica	0,008 mg
Alcohol polivinílico	5,997 mg
Dióxido de Titanio	3,748 mg
Polietilenglicol	3,028 mg
Talco	2,219 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	0,485 mg
Maltodextrina	0,188 mg
Dextrosa Monohidrato	0,152 mg

Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/CI 77891)	0,100 mg
Lecitina	0,075 mg

ACCION TERAPEÚTICA

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

INDICACIONES

TRIXACAR® está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los de 6 años de edad y con un peso de 30kg o mas, que tienen al menos una mutación *F508del* en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) o una mutación en el gen *CFTR* que responde según los datos *in vitro* (ver *PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

En caso de desconocerse el genotipo de un paciente, debe efectuarse un análisis de mutaciones del gen de la FQ para confirmar la presencia de al menos una mutación *F508del* o una mutación que responde según los datos *in vitro*.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación terapéutica: Código ATC: R07AX32

Mecanismo de acción

Elexacaftor y Tezacaftor, son correctores que se unen a diferentes sitios en la

proteína CFTR y tienen un efecto aditivo que facilita el procesamiento y el tráfico celular de mutaciones selectas de CFTR (incluida *F508del*-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR suministrada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas solas. Ivacaftor potencia la probabilidad de apertura del canal (o *activación*) de la proteína CFTR en la superficie celular.

El efecto combinado de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor es un aumento de la cantidad y la función del CFTR en la superficie celular, dando por resultado una mayor actividad de CFTR medida por el transporte de cloruro mediado por CFTR.

Estudio de transporte de cloruro de CFTR en células tiroideas de ratas de Fischer (FRT) que expresan la mutación de CFTR

La respuesta a Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en relación al transporte de cloruro 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*. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en células FRT que expresan mutaciones de *CFTR* que dan por resultado que la proteína CFTR llegue a la superficie celular.

El umbral de respuesta de transporte de cloruro de CFTR *in vitro* se especificó como un aumento neto de al menos 10% del valor normal con respecto al inicio, ya que dicho valor es predictivo del beneficio clínico o de lo que se espera razonablemente pueda predecir beneficio clínico.

Con respecto a las mutaciones individuales, la 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.

La Tabla 1 incluye mutaciones de CFTR que presentaron respuesta en base a datos in vitro en células FRT que indican que Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor aumenta el transporte de cloruro en al menos 10% del valor normal con respecto al valor inicial.

Tabla 1: Lista de mutaciones del gen CFTR que responden a Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

3141del9	E822K	G1069R	L967S	R117L	S912L
546insCTA	F191V	G1244E	L997F	R117P	S945L
A46D	F311del	G1249R	L1077P	R170H	S977F
A120T	F311L	G1349D	L1324P	R258G	S1159F
A234D	F508C	H139R	L1335P	R334L	S1159P
A349V	F508C;S1251N [†]	H199Y	L1480P	R334Q	S1251N
A455E	F508del*	H939R	M152V	R347H	S1255P
A554E	F575Y	H1054D	M265R	R347L	T338I
A1006E	F1016S	H1085P	M952I	R347P	T1036N
A1067T	F1052V	H1085R	M952T	R352Q	T1053I
D110E	F1074L	H1375P	M1101K	R352W	V201M
D110H	F1099L	I148T	P5L	R553Q	V232D
D192G	G27R	I175V	P67L	R668C	V456A
D443Y	G85E	I336K	P205S	R751L	V456F
D443Y;G576A;R668C [†]	G126D	I502T	P574H	R792G	V562I
D579G	G178E	I601F	Q98R	R933G	V754M
D614G	G178R	I618T	Q237E	R1066H	V1153E
D836Y	G194R	I807M	Q237H	R1070Q	V1240G
D924N	G194V	I980K	Q359R	R1070W	V1293G
D979V	G314E	I1027T	Q1291R	R1162L	W361R
D1152H	G463V	I1139V	R31L	R1283M	W1098C
D1270N	G480C	I1269N	R74Q	R1283S	W1282R
E56K	G551D	I1366N	R74W	S13F	Y109N
E60K	G551S	K1060T	R74W;D1270N [†]	S341P	Y161D
E92K	G576A	L15P	R74W;V201M [†]	S364P	Y161S
E116K	G576A;R668C [†]	L165S	R74W;V201M;D1270N [†]	S492F	Y563N
E193K	G622D	L206W	R75Q	S549N	Y1014C
E403D	G628R	L320V	R117C	S549R	Y1032C
E474K	G970D	L346P	R117G	S589N	
E588V	G1061R	L453S	R117H	S737F	

* F508del es una mutación de CFTR que presenta respuesta según datos in vitro y clínicos.

[†]Mutaciones complejas/ compuestas donde un único alelo del gen CFTR posee mutaciones múltiples. Estas existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo.

Farmacodinamia

Evaluación del cloruro en el sudor

En un estudio en pacientes con una mutación *F508del* en un alelo y una mutación en el segundo alelo que da por resultado o bien ausencia proteína CFTR o bien una proteína que no responde a Ivacaftor ni a Tezacaftor/Ivacaftor, se observó una reducción del cloruro en el sudor desde el valor inicial en la semana 4 y que se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. En otro estudio con pacientes homocigotas para la mutación *F508del*, se observó una reducción del cloruro en el sudor desde el valor inicial en la semana 4.

En el estudio con pacientes de 6 a menos de 12 años de edad, homocigotas para la mutación *F508del* o heterocigotas para la mutación *F508del* y una mutación en el segundo alelo que no produce proteína CFTR o que produce una proteína CFTR sin respuesta a Ivacaftor ni a Tezacaftor/Ivacaftor, la media del cambio absoluto en el cloruro sudoral desde el inicio hasta la semana 24 fue de -60,9 mmol/L (CI (*Confidence Interval*, intervalo de confianza) del 95 %: -63,7, -58,2).

Electrofisiología cardíaca

A una dosis de hasta 2 veces la dosis máxima recomendada de Elexacaftor y 3 veces la dosis máxima recomendada de Tezacaftor e Ivacaftor, no se prolongó el intervalo QT/QTc en sujetos sanos en ningún grado clínicamente relevante.

Propiedades farmacocinéticas de relevancia clínica

La farmacocinética de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor es similar entre sujetos adultos sanos y pacientes con FQ. Los parámetros farmacocinéticos para Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor en pacientes con FQ de 12 o más años de edad se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los componentes de TRIACAR®

	Elexacaftor	Tezacaftor	Ivacaftor
Información general			
AUC [†] (SD [#]), mcg·h/mL ^a	162 (47,5) ^b	89,3 (23,2) ^b	11,7 (4,01) ^c
C _{máx.} (SD), mcg/mL ^a	9,2 (2,1)	7,7 (1,7)	1,2 (0,3)
Tiempo hasta el equilibrio estacionario, días	Dentro de los 7 días	Dentro de los 8 días	Dentro de los 3 a 5 días
Índice de acumulación	2,2	2,07	2,4
Absorción			
Biodisponibilidad absoluta	80%	No determinada	No determinada
Mediana de T _{máx.} - (rango), horas	6 (4 a 12)	3 (2 a 4)	4 (3 a 6)
Efecto de los alimentos	AUC aumenta 1,9 a 2,5 veces (comida con contenido graso moderado)	Ningún efecto clínicamente significativo	Exposición aumenta 2,5 a 4 veces
Distribución			
Media (SD) de Volumen aparente de distribución,	53,7 (17,7)	82,0 (22,3)	293 (89,8)

^d			
Unión a proteínas ^e	> 99%	aproximadamente 99%	aproximadamente 99%
Eliminación			
Media (SD) de vida media efectiva, horas ^f	27,4 (9,31)	25,1 (4,93)	15,0 (3,92)
Media (SD) de depuración aparente, l/horas	1,18 (0,29)	0,79 (0,10)	10,2 (3,13)
<i>Metabolismo</i>			
Vía principal	CYP3A4/5	CYP3A4/5	CYP3A4/5
Metabolitos activos	M23-ELX	M1-TEZ	M1-IVA
Potencia del metabolito con respecto al fármaco original	Similar	Similar	aproximadamente 1/6 del fármaco original
<i>Excreción^g</i>			
Vía principal	<ul style="list-style-type: none"> • Heces: 87,3% (principalmente como metabolitos) • Orina: 0,23% 	<ul style="list-style-type: none"> • Heces: 72% (inalterado o como M2-TEZ) • Orina: 14% (0,79% inalterada) 	<ul style="list-style-type: none"> • Heces: 87,8% • Orina: 6,6%
<p>*Área bajo la curva (AUC): área bajo la curva de concentración en función del transcurso del tiempo</p> <p>AUC_{ss}: área bajo la curva de concentración en función del tiempo en equilibrio estacionario;</p> <p>C_{máx}: concentración máxima observada;</p> <p>T_{máx}: tiempo de concentración máxima;</p> <p># Desvío estándar (SD)</p> <p>^a Basado en Elexacaftor 200 mg y Tezacaftor 100 mg una vez por día/lvacaftor 150 mg cada 12 horas en equilibrio estacionario en pacientes con FQ de 12 años de edad o mayores</p> <p>^b AUC_{0-24 hs}</p>			

^c AUC_{0-12 hs}

^d Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor no se reparten en los eritrocitos humanos

^e Elexacaftor y Tezacaftor se unen principalmente a la albúmina. Ivacaftor se une principalmente a la albúmina, a la alfa-1-glicoproteína ácida y a la gamma-globulina humana

^f Las medias (SD) de las vidas medias terminales de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor son de aproximadamente 24.7 (4.87) horas, 60.3 (15.7) horas y 13.1 (2.98) horas, respectivamente.

^g Después de dosis radiomarcadas.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 a menos de 12 años de edad

Las exposiciones de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor observadas en pacientes de 6 a menos de 12 años, según la determinación que utiliza el análisis PK poblacional, se presentan por grupo etario y dosis administrada en la Tabla 3. Las exposiciones de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor en esta población de pacientes están dentro del rango observado en pacientes con 12 y más años de edad.

Tabla 3: Media (SD) de exposiciones de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor observada en equilibrio estacionario por grupo etario y dosis administrada

Grupo etario	Dosis	Elexacaftor AUC _{0-24h,ss} (mcg·h/mL)	Tezacaftor AUC _{0-24h,ss} (mcg·h/mL)	Ivacaftor AUC _{0-12h,ss} (mcg·h/mL)
Pacientes de 6 a menos de 12 años, con peso de 30 o más kg (N=30)	Elexacaftor 200 mg p/d - Tezacaftor 100 mg p/d - Ivacaftor 150 mg c/12 h	195 (59,4)	103 (23,7)	17,5 (4,97)

SD: Desviación estándar; AUC_{ss}: área bajo la curva de concentración en función del tiempo en equilibrio estacionario.
p/d: por día

Pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años de edad

Las siguientes conclusiones acerca de las exposiciones entre los adultos y la población pediátrica se basan en análisis farmacocinéticos (PK) de la población.

Después de la administración oral de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor a pacientes de 12 a menos de 18 años de edad (Elexacaftor 200 mg una vez por día/Tezacaftor 100 mg una vez por día / Ivacaftor 150 mg cada 12 horas), la media (\pm SD) de AUCss fue de 147 (36,8) mcg·h/mL 88,8 (21,8) mcg·h/mL y 10,6 (3,35) mcg·h/mL, respectivamente, para Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor, similar a AUCss en pacientes adultos.

Pacientes con insuficiencia renal

La excreción renal de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor es mínima. No se ha estudiado Elexacaftor sólo o en combinación con Tezacaftor e Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <30 mL/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal. En base a análisis farmacocinéticos de la población, la depuración de Elexacaftor y Tezacaftor fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 a <90 mL/min/1,73 m²) o moderada (eGFR 30 a <60 mL/min/1,73 m²) en comparación con pacientes con función renal normal (*ver Uso en Poblaciones Especiales*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado Elexacaftor sólo o en combinación con Tezacaftor e Ivacaftor en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntaje de 10-15). En un estudio clínico, después de múltiples dosis de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor durante 10 días, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntaje de 7 a 9) tenían una AUC 25% mayor y una C_{máx} 12% mayor para Elexacaftor, una AUC 73% mayor y una C_{máx} 70% mayor para M23-ELX, una

AUC 36% mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 24% mayor para Elexacaftor y M23-ELX combinados, una AUC 20% mayor pero una $C_{m\acute{a}x}$ similar para Tezacaftor y una AUC 1,5 veces mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 10% mayor para Ivacaftor en comparación con sujetos sanos comparables demográficamente. (*ver Posología y Administración, Uso en Poblaciones Especiales, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*).

Tezacaftor e Ivacaftor

Después de múltiples dosis de Tezacaftor e Ivacaftor durante 10 días, los sujetos con función hepática moderadamente deteriorada tuvieron una AUC aproximadamente 36% mayor y una $C_{m\acute{a}x}$ 10% mayor para Tezacaftor, y una AUC 1,5 veces mayor, pero una $C_{m\acute{a}x}$ similar para Ivacaftor en comparación con los sujetos sanos con características demográficas coincidentes.

Ivacaftor

En un estudio con Ivacaftor sólo, los sujetos con función hepática moderadamente deteriorada tenían una $C_{m\acute{a}x}$ de Ivacaftor similar, pero una $AUC_{0-\infty}$ de Ivacaftor aproximadamente 2,0 veces mayor en comparación con los sujetos sanos con características demográficas coincidentes.

Pacientes de sexo masculino y femenino

En base a los análisis farmacocinéticos de población, las exposiciones de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor son similares en hombres y mujeres.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información de la dosificación en adultos y pacientes pediátricos a partir de los de 6 años de edad y con un peso de 30kg o mas.

La dosis recomendada es de dos comprimidos naranjas (cada uno contiene Elexacaftor 100 mg, Tezacaftor 50 mg e Ivacaftor 75 mg) tomados por la mañana y un comprimido celeste de Ivacaftor (con Ivacaftor 150 mg) tomado por la noche, separados por aproximadamente 12 horas.

TRIXACAR® es para uso oral. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos enteros. TRIXACAR® debe tomarse con alimentos con contenido graso. Ejemplos de alimentos que contienen grasa son aquellos preparados con manteca o aceites o aquellos que contienen huevos, quesos, nueces, leche entera, o carnes. Evitar alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con TRIXACAR®. *(ver propiedades farmacológicas).*

Ajustes de la dosis

Dosis omitidas

Si pasaron 6 horas o menos desde la dosis omitida de la mañana o de la noche, el paciente debe tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible y continuar con el cronograma original.

Si pasaron más de 6 horas desde:

- la dosis omitida de la **mañana**, el paciente debe tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible y **no** debe tomar la dosis de la noche. La siguiente dosis

programada de la mañana debe tomarse a la hora habitual.

- la dosis omitida de la **noche**, el paciente **no** debe tomar la dosis omitida. La siguiente dosis programada de la mañana debe tomarse a la hora habitual.

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

Posología en poblaciones especiales

Ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) (*Ver Uso en Poblaciones específicas y Propiedades farmacológicas*). Ver tabla 4. Las pruebas de laboratorio de la función hepática deberán monitorearse atentamente (*ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*).

No se recomienda el tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). El uso de TRIXACAR® en pacientes con insuficiencia hepática moderada solo debe considerarse cuando hay una necesidad evidente y el beneficio supere el riesgo. Si se usa TRIXACAR® debe usarse con precaución y con una dosis reducida (ver Tabla 4) (*Ver uso en Poblaciones específicas y Propiedades farmacológicas*). Las pruebas de laboratorio de la función hepática deben monitorearse atentamente (*ver Advertencias y Precauciones*).

Elexacftor/Tezacaftor/Ivacaftor no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), pero se prevé que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. TRIXACAR® no debe usarse

en pacientes con insuficiencia hepática grave .(Ver Advertencias y precauciones, Reacciones adversas, Uso en poblaciones especiales y Propiedades farmacológicas)

Tabla 4 - Dosis recomendada para el uso de TRIXACAR® en pacientes con insuficiencia hepática

Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Sin ajuste de la dosis	<p>El uso de TRIXACAR® debe ser considerado cuando hay una necesidad médica evidente y el beneficio exceda al riesgo.</p> <p>Si se usa, TRIXACAR® debe ser usado con precaución a una dosis reducida, como sigue:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Día 1: tomar dos comprimidos de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor por la mañana • Día 2: tomar un comprimido de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor por la mañana • Continúe luego alternando la dosis del Día 1 y la del Día 2 • No debe tomarse la dosis del comprimido de Ivacaftor por la noche 	No debe usarse

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

La Tabla 5 describe la modificación recomendada de la dosis para TRIXACAR® cuando se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina) o moderados (por ejemplo, fluconazol, eritromicina). Evitar alimentos o bebidas que

contengan pomelo durante el tratamiento con TRIXACAR® (ver Advertencias y Precauciones. Interacciones con otros Fármacos, Propiedades farmacológicas).

Tabla 5: Ajuste de dosis para el uso concomitante de TRIXACAR® con inhibidores moderados y potentes de la CYP3A

Inhibidores moderados de la CYP3A				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
Dosis de la mañana	Dos comprimidos de Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	Un comprimido de Ivacaftor	Dos comprimidos de Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	Un comprimido de Ivacaftor
Dosis de la noche[^]	Ninguna dosis			

*Continuar con la administración de dos comprimidos de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y un comprimido de Ivacaftor en días alternados.

[^]No se debe tomar la dosis de la noche de Ivacaftor

Inhibidores potentes de la CYP3A				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4[#]
Dosis de la mañana	Dos comprimidos de Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	Ninguna dosis	Ninguna dosis	Dos comprimidos de Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor
Dosis de la noche[^]	Ninguna dosis			

[#]Continuar con la administración de dos comprimidos de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor dos veces a la semana, aproximadamente con 3 a 4 días de diferencia.

[^]No se debe tomar la dosis de la noche del comprimido de Ivacaftor.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Elevaciones de las pruebas de función hepática

Se ha informado un caso de insuficiencia hepática que derivó en trasplante en un paciente con cirrosis e hipertensión portal mientras recibía Elexacftor/Tezacacftor/Ivacacftor. Se debe evitar la administración de TRIXACAR® a pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente (p. ej., presencia de cirrosis, hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática), a menos que los beneficios superen el riesgo. Si se administra el fármaco a dichos pacientes, se los debe supervisar atentamente después de iniciar el tratamiento (*Ver Posología y administración, Reacciones adversas, Uso en poblaciones especiales y Propiedades Farmacológicas*).

Se han observado niveles elevados aislados de las transaminasas o bilirrubina en pacientes con FQ tratados con Elexacftor/Tezacacftor/Ivacacftor. En algunos casos, las elevaciones de las transaminasas se asociaron con elevaciones concomitantes en la bilirrubina total y/o índice internacional normalizado (INR), lo que provocó la hospitalización de pacientes para someterlos a intervenciones, incluidos pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática.

Se deben realizar evaluaciones de las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) en todos los pacientes antes de comenzar con la administración de TRIXACAR®, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y luego anualmente. En el caso de elevaciones significativas en las pruebas de función hepática, por ejemplo, ALT o AST >5 veces el límite superior del rango normal (ULN), o ALT o AST >3 veces el ULN con bilirrubina >2 veces el ULN, la administración debe ser interrumpida y deben seguirse atentamente las pruebas de

laboratorio hasta que se resuelvan las anomalías. Después de la resolución de las elevaciones en las pruebas de función hepática deben considerarse los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento.

Para los pacientes con antecedentes de enfermedad hepatobiliar o elevaciones de las pruebas de función hepática, debe considerarse un monitoreo más frecuente (*ver posología y administración, Reacciones adversas, uso en poblaciones especiales y propiedades farmacológicas*)

Uso concomitante con inductores de la CYP3A

El uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A disminuye significativamente la exposición a Ivacaftor y se prevé que disminuya también la exposición a Elexacaftor y Tezacaftor, lo que puede reducir la eficacia terapéutica de TRIXACAR®. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración con inductores potentes de la CYP3A (*ver Interacciones con otros Fármacos, propiedades farmacológicas*).

Uso concomitante con inhibidores de la CYP3A

La exposición a Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor aumenta cuando se coadministran con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Por lo tanto, la dosis de TRIXACAR® debe reducirse cuando se usa en forma concomitante con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A (*ver Posología y forma de administración, Interacciones con otros Fármacos, propiedades farmacológicas*).

Cataratas

Se han informado casos de opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos tratados con regímenes que contienen Ivacaftor. Aunque se

encontraban presentes otros factores de riesgo en algunos casos (como el uso de corticosteroides, exposición a radiación), no se puede excluir un posible riesgo atribuible al tratamiento con Ivacaftor. Se recomienda realizar exámenes oftalmológicos iniciales y de seguimiento en pacientes pediátricos al iniciar el tratamiento con TRIXACAR® (*ver Uso en Poblaciones Especiales e Información para Pacientes*).

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

Probabilidad de que otros fármacos afecten a Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

Inductores de la CYP3A

Elexacaftor, 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 TRIXACAR® reducida. La coadministración de Ivacaftor con rifampicina, un potente inductor de la CYP3A, disminuyó significativamente AUC de Ivacaftor un 89%. Se espera también que las exposiciones de Elexacaftor y Tezacaftor disminuyan significativamente durante la coadministración con inductores potentes de la CYP3A. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de TRIXACAR® 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 de itraconazol, un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó el AUC de Elexacaftor 2,8 veces y el AUC de Tezacaftor de 4,0 veces a 4,5 veces. Cuando se coadministró con itraconazol y ketoconazol el AUC de Ivacaftor aumentó 15,6 veces y 8,5 veces, respectivamente. La dosificación de TRIXACAR® debe ser reducida cuando se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A (*ver Posología y Administración, Advertencias y Precauciones, Propiedades farmacológicas*).

Ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A incluyen:

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

Simulaciones realizadas indicaron que la coadministración con inhibidores moderados de la CYP3A puede aumentar el AUC de Elexacaftor y Tezacaftor de 1,9 a 2,3 veces aproximadamente y 2,1 veces, respectivamente. La coadministración de fluconazol aumentó el AUC de Ivacaftor 2,9 veces. La dosificación de TRIXACAR® debe ser reducida cuando se coadministra con inhibidores moderados de la CYP3A. (*ver Posología y Administración, Advertencias y Precauciones, Propiedades farmacológicas*).

Ejemplos de inhibidores moderados de la CYP3A incluyen:

- fluconazol

- eritromicina

La coadministración de TRIXACAR® con jugo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben moderadamente la CYP3A, puede aumentar la exposición de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor; por lo tanto, deben evitarse los alimentos o las bebidas que contienen pomelo durante el tratamiento con TRIXACAR® (*ver Posología y Administración*).

Ciprofloxacina

La ciprofloxacina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición de Tezacaftor o Ivacaftor y no se espera que afecte la exposición de Elexacaftor. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis durante la administración concomitante de TRIXACAR® con ciprofloxacina (*ver Propiedades farmacológicas*).

Probabilidad de que Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor afecte a otros fármacos

Sustratos de la CYP2C9

Ivacaftor puede inhibir a la CYP2C9; por lo tanto, se recomienda el monitoreo del índice internacional normalizado (INR) durante la coadministración de TRIXACAR® con warfarina. Otros medicamentos que pueden ver aumentada su exposición por TRIXACAR® incluyen glimepirida y glipizida; estos medicamentos deben ser usados con precaución (*ver Propiedades farmacológicas*).

Transportadores

La coadministración de Ivacaftor o Tezacaftor/Ivacaftor con digoxina, un sustrato sensible de la glucoproteína P (P-gp), aumentó el AUC de digoxina 1,3 veces, consistente con una inhibición débil de la P-gp por Ivacaftor. La administración de

TRIXACAR® puede aumentar la exposición sistémica de medicamentos que son sustratos sensibles de la P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Cuando se usa en forma concomitante con digoxina u otros sustratos de la 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*).

Elexacaftor y M23-ELX inhiben la captación por OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. La coadministración de TRIXACAR® puede aumentar las exposiciones de medicamentos que son sustratos de estos transportadores, tales como estatinas, gliburida, nateglinida y repaglinida. Cuando se usa en forma concomitante con sustratos de OATP1B1 u OATP1B3, se debe tener precaución y realizar un monitoreo apropiado (*ver Propiedades farmacológicas*). La bilirrubina es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3.

Anticonceptivos hormonales

Se ha estudiado Elexacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor con etinilestradiol/levonorgestrel y se halló que no tenía ningún efecto clínicamente relevante sobre las exposiciones de los anticonceptivos orales. No se prevé que TRIXACAR® tenga un impacto sobre la eficacia de los anticonceptivos orales.

Estudios de interacciones con otros fármacos

Se realizaron estudios de interacciones farmacológicas con Elexacaftor, Tezacaftor y/o Ivacaftor y otros fármacos que probablemente sean coadministrados o fármacos usados con frecuencia, como sondeos para los estudios de interacción

farmacocinética (*ver Interacciones con otros Fármacos*).

Probabilidad de que Elexacaftor, Tezacaftor y/o Ivacaftor afecten a otros fármacos

En base a resultados *in vitro*, Elexacaftor y Tezacaftor tienen un bajo potencial para inhibir a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, mientras que Ivacaftor tiene el potencial para inhibir a CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A. Sin embargo, estudios clínicos mostraron que el régimen combinado de Tezacaftor/Ivacaftor no es un inhibidor de CYP3A e Ivacaftor no es un inhibidor de CYP2C8 o CYP2D6.

En base a resultados *in vitro*, no es probable que Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor induzcan a CYP3A, CYP1A2 y CYP2B6.

En base a resultados *in vitro*, Elexacaftor y Tezacaftor tienen un bajo potencial para inhibir los transportadores de P-gp, mientras que Ivacaftor tiene el potencial para inhibir la P-gp. La coadministración de Tezacaftor/Ivacaftor con digoxina, un sustrato sensible de P-gp, aumentó la exposición de digoxina 1,3 veces en un estudio clínico.

En base a los resultados *in vitro*, Elexacaftor y M23-ELX pueden inhibir la captación de OATP1B1 y OATP1B3. Tezacaftor tiene un bajo potencial para inhibir a BCRP, OCT2, OAT1 u OAT3. Ivacaftor no es un inhibidor de los transportadores OCT1, OCT2, OAT1 u OAT3.

Los efectos de Elexacaftor, Tezacaftor y/o Ivacaftor sobre la exposición de fármacos coadministrados se muestra en la Tabla 6 (*ver Interacciones con otros fármacos*).

Tabla 6: Impacto de Elexacaftor, Tezacaftor y/o Ivacaftor sobre otros fármacos

Dosis y cronograma		Efecto sobre la PK de otros fármacos	Relación de la media geométrica (CI del 90%) de otros fármacos	
			Sin efecto = 1,0	
			AUC	C _{máx}
Midazolam Dosis oral única de 2mg	TEZ 100 mg una vez por día/IVA 150 mg cada 12hs	↔ Midazolam	1,12 (1,01, 1,25)	1,13 (1,01, 1,25)
Digoxina Dosis única de 0,5 mg	TEZ 100 mg una vez por día/IVA 150 mg cada 12 hs	↑ Digoxina	1,30 (1,17, 1,45)	1,32 (1,07, 1,64)
Anticonceptivo oral Etinilestradiol 30 µg/ Levonorgestrel 150 µg una vez por día	ELX 200 mg una vez por día/TEZ 100 mg una vez por día/IVA 150 mg cada 12 hs	↑Etinilestradiol* ↑Levonorgestrel*	1,33 (1,20, 1,49) 1,23 (1,10, 1,37)	1,26 (1,14, 1,39) 1,10 (0,985, 1,23)
Rosiglitazona Dosis oral única de 4 mg	IVA 150 mg cada 12 hs	↔ Rosiglitazona	0,975 (0,897, 1,06)	0,928 (0,858, 1,00)
Desipramina Dosis única de 50 mg	IVA 150 mg cada 12 hs	↔ Desipramina	1,04 (0,985, 1,10)	1,00 (0,939, 1,07)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambios. CI = (*Confidence Interval*) Intervalo de confianza; ELX = Elexacftor; TEZ = Tezacftor; IVA = Ivacftor; PK = Farmacocinética

*Efecto no clínicamente significativo (*Ver interacciones con otros Fármacos*)

Probabilidad de que otros fármacos afecten a Elexacftor, Tezacftor y/o Ivacftor

Estudios *in vitro* mostraron que Elexacftor, Tezacftor e Ivacftor son todos metabolizados por CYP3A. La exposición a Elexacftor, Tezacftor e Ivacftor puede verse reducida por la administración concomitante de inductores de CYP3A y aumentada por la administración concomitante de inhibidores de CYP3A.

Estudios *in vitro* mostraron que Elexacftor y Tezacftor son sustratos del transportador de eflujo P-gp, pero Ivacftor no. Elexacftor e Ivacftor no son sustratos de la proteína OATP1B1 u OATP1B3; Tezacftor es un sustrato de OATP1B1, pero no de OATP1B3. Tezacftor es un sustrato de la proteína BCRP.

Los efectos de fármacos coadministrados sobre la exposición de Elexacaftor, Tezacaftor y/o Ivacaftor se muestran en la Tabla 7 (ver *Posología y Administración e Interacciones con otros fármacos*).

Tabla 7: Impacto de otros fármacos sobre Elexacaftor, Tezacaftor y/o Ivacaftor

Dosis y cronograma		Efecto sobre la PK de ELX, TEZ y/o IVA	Relación de la media geométrica (CI del 90%) de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor	
			AUC	C _{máx}
Itraconazol 200 mg cada 12 hs el día 1, seguido por 200 mg una vez por día	TEZ 25 mg una vez por día + 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)
Itraconazol 200 mg una vez por día	Dosis única de ELX 20 mg + TEZ 50 mg	↑ Elexacaftor	2,83 (2,59, 3,10)	1,05 (0,977, 1,13)
		↑ Tezacaftor	4,51 (3,85, 5,29)	1,48 (1,33, 1,65)
Ketoconazol 400 mg una vez por día	Dosis única de IVA 150 mg	↑ Ivacaftor	8,45 (7,14, 10,0)	2,65 (2,21, 3,18)
Ciprofloxacina 750 mg cada 12 horas	TEZ 50 mg cada 12 hs + IVA 150 mg cada 12 hs	↔ 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)
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 cada 12 hs	↑ Ivacaftor	2,95 (2,27, 3,82)	2,47 (1,93, 3,17)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambios. CI = (*Confidence Interval*) Intervalo de confianza; ELX = Elexacaftor; TEZ = Tezacaftor; IVA = Ivacaftor; PK = Farmacocinética
*Efecto no clínicamente significativo (Ver *Interacciones con Otros Fármacos*)

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

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad, o problemas de fertilidad con la combinación de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor, sin embargo, se describen a continuación estudios individuales de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor.

Elexacaftor

Un estudio de 6 meses realizado en ratones transgénicos Tg.rasH2 no mostró evidencia de tumorigenicidad a una dosis de 50 mg/kg/día, la dosis máxima testada.

Elexacaftor resultó negativo para genotoxicidad en los siguientes análisis: prueba de Ames para detectar mutaciones genéticas bacterianas, análisis *in vitro* de micronúcleos de células de mamíferos en células TK6 y prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón.

Elexacaftor no causó toxicidad sistémica reproductiva en ratas machos con dosis de 55 mg/kg/día ni en ratas hembras con dosis de 25 mg/kg/día, equivalente a aproximadamente 6 veces y 4 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD), respectivamente (en base a la suma de las AUC de Elexacaftor y su metabolito). Elexacaftor no causó toxicidad embrionaria con la dosis de 35 mg/kg/día, que fue la dosis máxima testada, equivalente a aproximadamente 7 veces la MRHD (en base a la suma de las AUC de Elexacaftor y su metabolito). Se observaron menores índices de fertilidad en machos y hembras, copulación en machos y concepción femenina, en machos con dosis de 75 mg/kg/día y en hembras con dosis de 35 mg/kg/día, equivalente a aproximadamente 6 veces y 7

veces, respectivamente, la MRHD (en base a la suma de las AUC de Elexacaftor y su metabolito).

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 macho y hembra con dosis orales de hasta 50 y 75 mg/kg/día (aproximadamente 1 y 2 veces la MRHD en base a la suma de las AUC de Tezacaftor y sus metabolitos 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.

Tezacaftor resultó 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 se observaron efectos sobre la fertilidad en machos o 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 suma de las AUC de Tezacaftor y M1-TEZ).

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, respectivamente (equivalentes a aproximadamente 2 y 7 veces la MRHD, respectivamente, en base a la suma de las AUC de Ivacaftor y sus metabolitos).

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 7 y 5 veces la MRHD, respectivamente, en base a la suma de las AUC de Ivacaftor y sus metabolitos). Se observaron aumentos en el diestro 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 5 veces la MRHD en base a la suma de las AUC de Ivacaftor y sus metabolitos) cuando se administró a las madres antes y durante la preñez temprana. Estos problemas de fertilidad y de desempeño reproductivo en ratas macho y hembra con dosis de 200 mg/kg/día fueron atribuidos a una toxicidad grave.

Embarazo

Hay datos limitados e incompletos en humanos provenientes de los estudios clínicos sobre el uso de Elexacaftor/ Tezacaftor /Ivacaftor o sus componentes individuales en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado al fármaco.

Aunque no hay estudios de reproducción en animales con la administración

concomitante de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor, se realizaron estudios reproductivos y de desarrollo separados con cada principio activo (Elexacaftor/ Tezacaftor / Ivacaftor) en ratas y conejas preñadas.

En estudios de desarrollo embrionario y fetal (embryo fetal development ,EFD) en animales, la administración oral de Elexacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró teratogenicidad ni efectos adversos sobre el desarrollo con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 2 veces la exposición a la MRHD en ratas y 4 veces la MRHD en conejas (en base a la suma de las AUC de Elexacaftor y su metabolito (para ratas) y del AUC de Elexacaftor (para conejas)). La administración oral de Tezacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró teratogenicidad ni efectos adversos sobre el desarrollo con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 3 veces la exposición a la MRHD en ratas y 0,2 veces la MRHD en conejas (en base a la suma de las AUC para Tezacaftor y M1-TEZ). La administración oral de Ivacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró teratogenicidad ni efectos adversos sobre el desarrollo con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 5 y 14 veces la exposición a la MRHD, respectivamente (en base a la suma de las AUC de Ivacaftor y sus metabolitos (para ratas) y del AUC de Ivacaftor (para conejas)). No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo después de la administración oral de Elexacaftor, Tezacaftor o Ivacaftor a ratas preñadas desde el período de organogénesis hasta la lactancia con dosis que produjeron exposiciones maternas de aproximadamente 1 vez, aproximadamente 1 vez y 3 veces las exposiciones a la MRHD, respectivamente (en base a la suma de las AUC de los fármacos

originales y los metabolitos)

No se conoce el riesgo asociado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TRIXACAR® durante el embarazo.

Datos en animales

Elexacaftor

En un estudio de EFD en ratas preñadas a las que se les administró dosis durante el periodo de organogénesis desde los días 6 a 17 de gestación, Elexacaftor no fue teratogénico y no afectó la supervivencia fetal en exposiciones de hasta 9 veces la MRHD (en base a la suma de las AUC para Elexacaftor y su metabolito a dosis maternas de hasta 40 mg/kg/día). Se observaron pesos corporales fetales medios inferiores con dosis ≥ 25 mg/kg/día que produjeron exposiciones maternas ≥ 4 veces la MRHD. En un estudio de EFD en conejas preñadas a las que se les administró dosis durante el periodo de organogénesis de los días 7 a 20 de gestación, Elexacaftor no fue teratogénico en exposiciones de hasta 4 veces la MRHD (en base al AUC de Elexacaftor con dosis maternas de hasta 125 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo pre- y posnatal (PPND) en ratas preñadas a las que se les administró dosis desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia, Elexacaftor no causó defectos de desarrollo en las crías con dosis maternas de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez la MRHD en base a la suma de las AUC de Elexacaftor y su metabolito). Se observó transferencia placentaria de Elexacaftor en ratas

preñadas.

Tezacaftor

En un estudio de EFD en ratas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis desde los días 6 a 17 de gestación y en conejas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis desde los días 7 a 20 de gestación, Tezacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo fetal o la supervivencia a exposiciones de hasta 3 y 0,2 veces la MRHD, respectivamente (en base a la suma de las AUC de Tezacaftor y M1-TEZ). Se observaron pesos corporales fetales inferiores en conejas con una dosis tóxica materna que produjo exposiciones de aproximadamente 1 vez la MRHD (en base a la suma de las AUC de Tezacaftor y M1-TEZ con una dosis materna de 50 mg/kg/día). En un estudio de PPND en ratas preñadas a las que se les administró Tezacaftor desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia, Tezacaftor no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo en crías a una exposición de aproximadamente 1 vez la MRHD (en base a la suma de las AUC para Tezacaftor y M1-TEZ con una dosis materna de 25 mg/kg/día). Pesos corporales fetales disminuidos y retrasos del desarrollo temprano en la separación del pabellón auricular, la apertura de los ojos y el reflejo de enderezamiento ocurrieron con una dosis tóxica materna (en base a la pérdida de peso materna) que produjo exposiciones de aproximadamente 1 vez la exposición a la MRHD (en base a la suma de las AUC para Tezacaftor y M1-TEZ con una dosis oral materna de 50 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de Tezacaftor en ratas preñadas.

Ivacaftor

En un estudio de EFD en ratas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis desde los días 7 a 17 de gestación y en conejas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis desde los días 7 a 19 de gestación, Ivacaftor no fue teratogénico y no afectó la supervivencia fetal con exposiciones de hasta 5 y 14 veces, respectivamente, la MRHD (en base a la suma de las AUC para Ivacaftor y sus metabolitos (para ratas) y el AUC de Ivacaftor (para las conejas)). En un estudio de PPND en ratas preñadas a las que se les administró dosis desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia, Ivacaftor no tuvo efectos sobre el parto o el crecimiento ni en el desarrollo de las crías a exposiciones de hasta 3 veces la MRHD (en base a la suma de las AUC para Ivacaftor y sus metabolitos con dosis orales maternas de hasta 100 mg/kg/día). Se observaron disminuciones en los pesos corporales fetales con una dosis materna tóxica que produjo exposiciones de 5 veces la MRHD (en base a la suma de las AUC de Ivacaftor y sus metabolitos). Se observó transferencia placentaria de Ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

Lactancia

No hay información con respecto a la presencia de Elexacaftor, Tezacaftor o Ivacaftor en la leche humana, efectos en el bebé lactante o efectos en la producción de leche. Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor, son excretados en la leche de ratas lactantes (*ver Datos en animales*). Deberían considerarse los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de

recibir TRIXACAR® y cualquier efecto adverso potencial sobre el bebé amamantado debido a TRIXACAR® o por la condición materna subyacente.

Datos en animales

Elexacaftor

Se demostró la eliminación a través de la leche materna de Elexacaftor en ratas después de una sola dosis oral (10 mg/kg) de ¹⁴C-Elexacaftor administrado a ratas madres durante la lactancia 6 a 10 días después del parto. La exposición de ¹⁴C-Elexacaftor en la leche fue de aproximadamente 0,4 veces el valor observado en el plasma (en base al AUC_{0-72hs}).

Tezacaftor

Se demostró la eliminación a través de la leche materna de Tezacaftor en ratas después de una sola dosis oral (30 mg/kg) de ¹⁴C-Tezacaftor administrado a ratas madres durante la lactancia 6 a 10 días después del parto. La exposición de ¹⁴C-Tezacaftor en la leche fue aproximadamente 3 veces mayor que en el plasma (en base al AUC_{0-72hs}).

Ivacaftor

Se demostró la eliminación a través de la leche materna de Ivacaftor en ratas después de una sola dosis oral (100 mg/kg) de ¹⁴C-Ivacaftor administrado a ratas madres durante la lactancia 9 a 10 días después del parto. La exposición de ¹⁴C-Ivacaftor en la leche fue aproximadamente 1,5 veces mayor que en el plasma (en

base al AUC_{0-24hs}).

Poblaciones especiales

Empleo en población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para el tratamiento de la FQ en pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad que tienen al menos una mutación *F508del* en el gen *CFTR* o una mutación en el gen *CFTR* con respuesta, sobre la base de los datos *in vitro*.

El uso de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para esta indicación fue respaldado por la evidencia de dos estudios adecuados y controlados en pacientes con FQ de 12 años o más (estudio 1 y estudio 2) y un estudio abierto en pacientes con FQ de 6 hasta menos de 12 años de edad (estudio 3). En estos estudios clínicos un total de 138 pacientes (con edades comprendidas entre 6 y menos de 18 años) recibieron Elexacaftor/ Tezacaftor /Ivacaftor, incluyendo:

- En el Estudio 1, 56 adolescentes (de 12 hasta menos 18 años de edad) que tenían una mutación *F508del* en un alelo y una mutación en el segundo alelo que producía ausencia de proteína CFTR o una proteína CFTR que no respondía a Ivacaftor ni a Tezacaftor/Ivacaftor (*ver Reacciones Adversas*).
- En el Estudio 2, 16 adolescentes (de 12 hasta menos 18 años de edad) que eran homocigotas para la mutación *F508del* (*ver Reacciones Adversas*).
- En el Estudio 3, 66 niños (de 6 hasta menos 12 años de edad) que eran homocigotas para la mutación *F508del* o heterocigotas para la mutación *F508del*

con una mutación en el segundo alelo que producía ausencia de proteína CFTR o una proteína CFTR que no respondía a Ivacaftor ni a Tezacaftor/Ivacaftor (*ver Reacciones Adversas*).

La eficacia de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en pacientes de 6 a menos de 12 años de edad se extrapoló a partir de pacientes de 12 y más años, con el respaldo de los análisis farmacocinéticos poblacionales que mostraron niveles de exposición de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor en pacientes de 6 hasta menos de 12 años dentro del rango de exposiciones observadas en pacientes con 12 y más años de edad. (*ver Propiedades Farmacológicas*)

La seguridad de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en esta población se derivó de un estudio clínico abierto, de 24 semanas de duración, en 66 pacientes de 6 hasta menos de 12 años (media de la edad en el inicio de 9,3 años) que recibieron ya sea una dosis total de Elexacaftor 100 mg/Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg en la mañana e Ivacaftor 75 mg en la noche (para pacientes con menos de 30 kg de peso) o una dosis total de Elexacaftor 200 mg/Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg en la mañana e Ivacaftor 150 mg en la noche (para pacientes con 30 o más kg de peso) (estudio 3). El perfil de seguridad de los pacientes en este estudio fue similar al observado en el estudio 1. (*ver Reacciones Adversas*)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Elexacaftor/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 administraron desde el día 7 hasta el día 35 después del nacimiento, niveles de dosis de Ivacaftor de 10 mg/kg/día y mayores (0,21 veces la MRHD en base a la

exposición sistémica de Ivacaftor y sus metabolitos). Este hallazgo no se observó en animales de mayor edad. (*ver Advertencias y Precauciones*).

Se realizaron estudios con Tezacaftor en ratas jóvenes comenzando el día 21 después del nacimiento (PND, *PostNatal Day*) y en un rango comprendido entre el día 35 y 49 PND. Se observaron convulsiones y muerte en las ratas jóvenes que recibieron un nivel de dosis de Tezacaftor de 100 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a 1,9 veces la MRHD sobre la base de la suma de las AUC de Tezacaftor y su metabolito, M1-TEZ). Se identificó una dosis sin efecto a 30 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a 0,8 veces la MRHD sobre la base de la suma de las AUC de Tezacaftor y su metabolito, M1-TEZ). Los hallazgos estuvieron relacionados con la dosis y, en general, fueron más graves cuando la dosificación con Tezacaftor se iniciaba más temprano en el período posterior al nacimiento (7 PND, que sería aproximadamente equivalente a un ser humano recién nacido). Tezacaftor y su metabolito, M1-TEZ, son sustratos para la glucoproteína P. Menores niveles cerebrales de actividad de glucoproteína P en ratas más jóvenes dieron como resultado mayores niveles cerebrales de Tezacaftor y M1-TEZ. Dichas observaciones no son relevantes para la población pediátrica indicada de 6 a 11 años de edad, para quienes los niveles de actividad de glucoproteína P son equivalentes a los niveles observados en adultos.

Empleo en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor no incluyeron ningún paciente de 65 años de edad o más.

Empleo en insuficiencia renal

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal. No se recomienda un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 a <90 mL/min/1,73 m²) o moderada (eGFR 30 a <60 mL/min/1,73 m²). Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal (*ver propiedades farmacológicas*).

Empleo en Insuficiencia hepática

No se recomienda una modificación de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). No se recomienda el tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). En un estudio clínico de 11 sujetos con insuficiencia hepática moderada, un sujeto presentó elevaciones de bilirrubina total y directa >2 veces el ULN y un segundo sujeto presentó una elevación de bilirrubina directa >4,5 veces el ULN. El uso de TRIXACAR® en pacientes con insuficiencia hepática moderada sólo debe considerarse cuando hay una clara necesidad médica y el beneficio exceda al riesgo. Si se usa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, TRIXACAR® debe ser usado con precaución y a una dosis reducida (Ver tabla 4). Las pruebas de función hepática deben ser monitoreadas atentamente en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), pero se prevé que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. TRIXACAR® no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática grave. (*ver Posología y forma de Administración, Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas y Propiedades farmacológicas*).

Pacientes con disfunción pulmonar grave

En el Estudio 1 se incluyó un total de 18 pacientes tratados con Elexacaftor/ Tezacaftor /Ivacaftor que tenían un porcentaje pronosticado de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (forced expiratory volumen in 1 second ppVEF₁) <40 inicial. La seguridad y la eficacia en este subgrupo eran similares a las observadas en la población general.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TRIXACAR® puede causar mareos en algunos pacientes que lo toman. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Elevaciones de las pruebas de función hepática (*ver Advertencias y Precauciones*)
- Cataratas (*ver Advertencias y Precauciones*)

Experiencia en estudios clínicos

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

El perfil de seguridad general de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor se basa en datos

de 510 pacientes con FQ de 12 o más años de edad en dos estudios, doble ciego, controlados, con tratamientos de 24 semanas y 4 semanas de duración (estudios 1 y 2). Los pacientes elegibles también podían participar en un estudio abierto de extensión de seguridad (hasta 96 semanas de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor). En los dos estudios controlados, un total de 257 pacientes de 12 o más años de edad recibieron al menos una dosis de Elexacaftor/Tezacaftor/ Ivacaftor.

Además, también se llevaron a cabo los siguientes estudios clínicos (*ver Uso en Poblaciones Especiales y Propiedades farmacológicas*)

- Un estudio abierto de 24 semanas de duración en 66 pacientes con FQ desde 6 hasta menos de 12 años de edad, que eran homocigotas para la mutación *F508del* o heterocigotas para la mutación *F508del* y una mutación en el segundo alelo que trae como resultado ya sea ausencia de proteína CFTR o una proteína CFTR sin respuesta a Ivacaftor y a Tezacaftor/Ivacaftor (Estudio 3).

En el estudio 1, la proporción de pacientes que discontinuaron la administración del fármaco del estudio prematuramente debido a eventos adversos fue de 1% para los pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y 0% para los pacientes tratados con placebo.

En el estudio 1, las reacciones adversas graves que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor comparado con el placebo fueron erupción (1% vs. <1%) e influenza (1% vs. 0%). No hubo muertes en los estudios 1, 2 y 3.

La Tabla 8 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y con una frecuencia mayor que con placebo en $\geq 1\%$ en el estudio controlado con placebo de grupos paralelos, que duró

24 semanas (estudio 1).

Tabla 8: Reacciones adversas al fármaco en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor / Ivacaftor y con una frecuencia mayor que con placebo en $\geq 1\%$ en el estudio 1.

Reacciones adversas al fármaco (Término preferido)	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor N=202 n (%)	Placebo N=201 n (%)
Dolor de cabeza	35 (17)	30 (15)
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	32 (16)	25 (12)
Dolor abdominal ^b	29 (14)	18 (9)
Diarrea	26 (13)	14 (7)
Erupción ^c	21 (10)	10 (5)
Aumento de la alanina aminotransferasa	20 (10)	7 (3)
Congestión nasal	19 (9)	15 (7)
Aumento de la Creatina fosfoquinasa en sangre	19 (9)	9 (4)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	19 (9)	4 (2)
Rinorrea	17 (8)	6 (3)
Rinitis	15 (7)	11 (5)
Influenza	14 (7)	3 (1)
Sinusitis	11 (5)	8 (4)
Aumento de la bilirrubina en sangre	10 (5)	2 (1)

^a Incluye infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores.

^b Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior.

^c Incluye erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica.

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron en pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor con una frecuencia de 2 a <5% y con mayor frecuencia que con placebo en $\geq 1\%$ incluyen las siguientes: flatulencia, distensión abdominal, conjuntivitis, faringitis, infección de las vías respiratorias, amigdalitis, infección de las vías urinarias, aumento de la proteína c-reactiva, hipoglucemia, mareos, dismenorrea, acné, eczema y prurito.

El perfil de seguridad para los pacientes con FQ inscriptos en el estudio 2 y el estudio 3 fue similar al observado en el estudio 1.

Eventos eruptivos

En el estudio 1, la incidencia general de los eventos eruptivos fue del 10% en pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y del 5% en pacientes tratados con placebo (ver Tabla 8). La incidencia de los eventos eruptivos fue mayor en las pacientes mujeres tratadas con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (16%) que en los pacientes hombres tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (5%).

Los anticonceptivos hormonales pueden tener un rol en la aparición de la erupción. Para las pacientes que toman anticonceptivos hormonales y que desarrollan erupción, debe considerarse la interrupción de TRIXACAR® y de los anticonceptivos hormonales. Después de la resolución de la erupción, debe considerarse reanudar la administración de TRIXACAR® sin los anticonceptivos hormonales. Si no reaparece la erupción, se puede considerar reiniciar la toma de los anticonceptivos hormonales.

Anomalías de laboratorio y signos vitales

Elevaciones de las pruebas de función hepática

En el estudio 1, la incidencia de un valor máximo de transaminasas (ALT o AST) >8, >5 o >3 veces el ULN fue del 1%, 2% y 8% en pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y del 1%, 1% y 5% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de reacciones adversas de elevaciones de las transaminasas (AST y/o ALT) fue del 11% en pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y del 4% en los pacientes tratados con placebo.

En el estudio 1, la incidencia de una elevación máxima de la bilirrubina total >2 veces el ULN fue del 4% en pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y de <1% en los pacientes tratados con placebo. Se observaron elevaciones máximas de la bilirrubina indirecta y directa >1,5 veces el ULN en el 11% y el 3% de los pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, respectivamente. Ningún paciente tratado con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor desarrolló una elevación máxima de la bilirrubina directa >2 veces el ULN.

Durante el estudio 3, en los pacientes de 6 a menos de 12 años de edad, la incidencia de transaminasas máximas (ALT o AST) >8, >5 o >3 veces el ULN fue del 0 %, 1,5 % y 10,6 % respectivamente. Los pacientes que no fueron tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor tuvieron elevación de transaminasa >3 veces el ULN asociada con elevación de bilirrubina total de 2 veces el ULN o discontinuaron el tratamiento a causa de las elevaciones de transaminasas.

Creatina fosfoquinasa elevada

En el estudio 1, la incidencia de una elevación máxima de la creatina fosfoquinasa >5 veces el ULN, fue del 10% en pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y del 5% en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/ Ivacaftor con una elevación de la creatina fosfoquinasa >5 veces el ULN, el 14% (3/21) requirió la interrupción del tratamiento y ninguno discontinuó el tratamiento.

Aumento de la presión arterial

En el estudio 1, el aumento máximo desde el inicio en la media de la presión arterial sistólica y diastólica fue de 3,5 mmHg y de 1,9 mmHg, respectivamente, para los pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (valor inicial: 113 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica) y 0,9 mmHg y 0,5 mmHg, respectivamente, para los pacientes tratados con placebo (valor inicial: 114 mmHg de sistólica y 70 mmHg de diastólica).

La proporción de pacientes que presentaron un valor de sistólica >140 mmHg y un aumento de la presión arterial de 10mmHg en al menos dos ocasiones fue del 4% en los pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y del 1% en los pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes que presentaron >90 mmHg y un aumento de la presión arterial diastólica de 5 mmHg desde el inicio en al menos dos ocasiones fue del 1% en los pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y del 2% en los pacientes tratados con placebo.

Con la excepción de las diferencias por sexo en las erupciones, el perfil de seguridad de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor fue en general similar en todos los

subgrupos de pacientes, incluyendo el análisis por edad, sexo, ppVEF₁ al inicio y regiones geográficas.

Experiencia durante la postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Insuficiencia hepática que derivó en trasplante en un paciente con cirrosis e hipertensión portal preexistentes. Insuficiencia hepática caracterizada por elevaciones concomitantes de las transaminasas (ALT y AST) y bilirrubina total (*Ver Advertencias y precauciones*)

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se encuentra disponible un antídoto específico para la sobredosis con

TRIXACAR®. 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 Intoxicaciones”.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 90 comprimidos recubiertos (60 comprimidos recubiertos naranjas de la combinación Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor + 30 comprimidos recubiertos celestes de Ivacaftor).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener 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.

E.M.A.M.S. Certificado N° 59499

Fecha de última revisión: __/____



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-07532514 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 45 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.07 21:14:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.07 21:14:45 -03:00

PROYECTO INFORMACION PARA PACIENTES

TRIXACAR®

ELEXACAFITOR 100 mg / TEZACAFITOR 50 mg / IVACAFITOR 75 mg

IVACAFITOR 150 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto naranja de **Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor** contiene:

Elexacaftor	100,000 mg
Tezacaftor	50,000 mg
Ivacaftor	75,000 mg
<i>Excipientes:</i>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	12,500 mg
Lauril sulfato de sodio	25,631 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	0,469 mg
Croscarmelosa sódica	29,400 mg
Celulosa microcristalina PH 101	119,600 mg
Celulosa microcristalina PH 102	74,950 mg
Estearato de magnesio vegetal	2,450 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,600 mg
Triacetina	1,155 mg
Dioxido de titanio	2,133 mg
Óxido de hierro Amarillo (CI N° 77492)	0,090 mg
Óxido de hierro rojo (CI N° 77491)	0,022 mg
Carboximetilcelulosa sódica	0,485 mg
Maltodextrina	0,188 mg
Dextrosa monohidrato	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/CI 77891)	0,100 mg
Lecitina	0,075 mg

Cada comprimido recubierto celeste de **Ivacaftor** contiene:

Ivacaftor	150 mg
<i>Excipientes:</i>	
Laurilsulfato de sodio	6,5875 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	36,5625 mg
Croscarmelosa sódica	33,900 mg
Celulosa microcristalina PH101	107,605 mg
Polivinilpirrolidona	28,250 mg
Celulosa microcristalina PH102	80,88 mg
Estearato de magnesio vegetal	6,215 mg
Indigotina laca aluminica	0,008 mg
Alcohol polivinílico	5,997 mg
Dióxido de Titanio	3,748 mg
Polietilenglicol	3,028 mg
Talco	2,219 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	0,485 mg
Maltodextrina	0,188 mg
Dextrosa Monohidrato	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/CI 77891)	0,100 mg
Lecitina	0,075 mg

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.

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

TRIXACAR® es un medicamento de venta bajo receta usado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en personas a partir de los de 6 años de edad y con un peso de 30kg o mas que tienen al menos una copia de la mutación *F508del* en el gen regulador

de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) u otra mutación que responde al tratamiento con TRIXACAR®.

Hable con su médico para saber si tiene una mutación del gen de FQ mencionado.

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

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

¿Quiénes no deben tomar TRIXACAR®?

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

No tome TRIXACAR® si está tomando determinados medicamentos o suplementos a base de hierbas tales como:

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

Hable con su médico antes de tomar TRIXACAR® si usted toma cualquiera de los medicamentos o suplementos a base de hierbas arriba mencionados.

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

Antes de tomar TRIXACAR®, informe a su médico acerca de todos sus problemas de salud, incluyendo si usted:

- tiene problemas renales
- tiene o tuvo problemas hepáticos.
- si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si TRIXACAR® puede perjudicar a su bebé que aún no ha nacido. Usted y su médico deben decidir si tomará TRIXACAR® durante el embarazo.
- si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si TRIXACAR® pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará TRIXACAR® mientras está amamantando.

¿Puedo tomar TRIXACAR® con otros medicamentos?

TRIXACAR® puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa TRIXACAR®.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Es posible que la dosis de TRIXACAR® se deba ajustar 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, que incluyen ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, o fluconazol.
- antibióticos que incluyen telitromicina, claritromicina o eritromicina.
- otros medicamentos que incluyen rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (*ver la sección 'Quiénes no deben tomar TRIXACAR®'*).

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

¿Qué precauciones debo tener al tomar TRIXACAR®?

TRIXACAR® puede causar mareos en algunas personas que lo toman. No conduzca automóviles, no use máquinas ni realice cualquier acción que necesite que usted esté alerta hasta saber de qué forma lo afecta TRIXACAR®.

Evite alimentos o bebidas que contengan pomelo mientras toma TRIXACAR®.

3) ¿Cómo debo tomar TRIXACAR®?

- Tome TRIXACAR® exactamente como su médico le indique, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.
- Tome TRIXACAR® por vía oral solamente.
- Los comprimidos deben ingerirse enteros.
- TRIXACAR® está compuesto por 2 comprimidos diferentes:
 - El comprimido naranja está marcado con 'T100' y cada comprimido contiene los activos Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor. Tome 2 comprimidos naranjas por la mañana.
 - El comprimido celeste está marcado con 'V150' y contiene el activo Ivacaftor. Tome 1 comprimido celeste por la noche.
- Tome los comprimidos naranjas y el comprimido celeste con una separación de **12** horas.
- **Tome siempre TRIXACAR® con alimentos de contenido graso.** Ejemplos de alimentos de contenido graso incluyen manteca, huevos, nueces, carne, y productos lácteos enteros, tales como leche, queso y yogur.

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

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de TRIXACAR®:

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 Intoxicaciones”.

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

- Si olvida tomar una dosis de TRIXACAR® y:
 - pasaron **6 horas o menos** desde la hora en que usted toma habitualmente los comprimidos naranjas por la mañana o el comprimido celeste por la noche, **tome la dosis olvidada** con alimentos de contenido graso tan pronto como sea posible. Luego tome la próxima dosis a la hora habitual.
 - pasaron **más de 6 horas** desde la hora en que usted toma habitualmente los comprimidos naranjas por la mañana, **tome la dosis olvidada** con alimentos de contenido graso tan pronto como sea posible. **No tome el comprimido celeste** por la noche.
 - pasaron **más de 6 horas** desde la hora en que usted toma habitualmente el comprimido celeste por la noche, **no tome la dosis olvidada**. Tome la próxima dosis de comprimidos naranjas a la hora habitual con alimentos de contenido graso.
- No tome más de la dosis habitual de TRIXACAR® para compensar la dosis olvidada.

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

TRIXACAR® puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- **Insuficiencia hepática y deterioro de la función hepática** en personas con enfermedad hepática grave que podrían ser serias y requerir trasplante. También se registraron casos de insuficiencia hepática en personas sin antecedentes de enfermedad hepática.
- **Los aumentos de las enzimas hepáticas en la sangre** son un efecto adverso común en personas tratadas con TRIXACAR®. Estos pueden ser graves y puede ser una señal de daño hepático. Su médico le realizará análisis de sangre para controlar su hígado:
 - antes de que comience a tomar TRIXACAR®

- cada 3 meses durante su primer año de tratamiento con TRIXACAR®
- luego, cada año mientras esté tomando TRIXACAR®

Es posible que su médico le realice análisis de sangre para controlar el hígado con más frecuencia si usted tuvo aumentos de las enzimas hepáticas en la sangre en el pasado. Llame a su médico enseguida 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
- orina oscura, color ámbar

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

Los efectos adversos más frecuentes de TRIXACAR® incluyen:

- dolor de cabeza
- diarrea
- infección de las vías respiratorias superiores (resfrío común) incluyendo congestión y secreción nasal.
- dolor de estómago (abdominal)
- inflamación de los senos paranasales
- aumento de las enzimas hepáticas
- aumento de una enzima de la sangre llamada creatina fosfoquinasa
- erupción
- gripe (influenza)
- aumento de la bilirrubina en sangre

Consulte a su médico de inmediato si presenta algún efecto adverso que le ocasiona molestias o que no desaparece, aun si se trata de un efecto adverso que no aparece en esta guía. Estos no son todos los efectos adversos posibles de TRIXACAR®.

Para obtener más información, consulte a su médico.

También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, teléf.ono +54 (11) 4858-9000 (interno 229) o a farmacovigilancia@gador.com

5) ¿Cómo debo conservar TRIXACAR®?

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

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

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

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

“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”

Siguiendo pautas internacionales, TRIXACAR® 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.

Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 .

“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.

E.M.A.M.S. Certificado N° 59499

Fecha de última revisión: __/____



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-07532514 INF PTE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.07 21:14:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.07 21:14:31 -03:00