



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-40063621-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-40063621-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRILEXA / ELEXACAFITOR – TEZACAFITOR – IVACAFITOR / IVACAFITOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ELEXACAFITOR 100 mg – TEZACAFITOR 50 mg – IVACAFITOR 75 mg / IVACAFITOR 150 mg; aprobado por Certificado N° 59.955.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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 Artículo 3° del 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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRILEXA / ELEXACAFTOR – TEZACAFTOR – IVACAFTOR / IVACAFTOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ELEXACAFTOR 100 mg – TEZACAFTOR 50 mg – IVACAFTOR 75 mg / IVACAFTOR 150 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento: IF-2024-48526292-APN-DERM#ANMAT; la nueva información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-48527138-APN-DERM#ANMAT; el nuevo rótulo primario obrante en el documento: IF-2024-48526196-APN-DERM#ANMAT y el nuevo rótulo secundario obrante en el documento: IF-2024-48526036-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.955, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-40063621-APN-DGA#ANMAT

F1b

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.30 19:19:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.30 19:19:51 -03:00



TRILEXA
Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Información para el paciente

TRILEXA
Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Lea esta guía de TRILEXA detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es TRILEXA y para qué se utiliza?

TRILEXA 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 con un peso mayor a 30 kg 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 **TRILEXA**.

Hable con su médico para saber si tiene una mutación del gen de FQ mencionado.
Se desconoce si **TRILEXA** es seguro y efectivo en niños menores de 6 años.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar TRILEXA?

¿Quiénes no deben tomar TRILEXA?

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

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

- Antibióticos tales como rifampicina o rifabutin.
- Medicamentos para las convulsiones como fenobarbital, carbamazepina o fenitoína.
- Hierba de San Juan.

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

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar TRILEXA?

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



TRILEXA
Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

- Tiene problemas renales.
- Tiene o tuvo problemas hepáticos.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si **TRILEXA** puede perjudicar a su bebé. Usted y su médico deben decidir si tomará **TRILEXA** durante el embarazo.
- Si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si **TRILEXA** pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará **TRILEXA** mientras está amamantando.

¿Puedo tomar TRILEXA con otros medicamentos?

TRILEXA puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa **TRILEXA**.

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 **TRILEXA** 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.

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 TRILEXA?

TRILEXA 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 **TRILEXA**.

Evite alimentos o bebidas que contengan pomelo mientras toma **TRILEXA**.

3. ¿Cómo debo tomar TRILEXA?

Tome **TRILEXA** exactamente como su médico le indique, a la hora del día que corresponda respetando la dosis y duración.

Tome **TRILEXA** únicamente por vía oral.

Los comprimidos deben ingerirse enteros.

TRILEXA está compuesto por 2 comprimidos diferentes:

- El comprimido naranja contiene los activos Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor.
- El comprimido azul contiene el activo Ivacaftor.

La dosis recomendada para pacientes mayores de 6 años con un peso mayor a 30 kg es de dos comprimidos naranja por la mañana y un comprimido azul por la noche.

Tome los comprimidos naranjas y el comprimido azul con intervalo de 12 horas.



TRILEXA
Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Tome siempre **TRILEXA** 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 modifique su dosis como así tampoco suspenda la administración de **TRILEXA** sin consultar primero con su médico.

Si toma más TRILEXA del que debe:

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

Si olvidó tomar TRILEXA

Si olvida tomar una dosis de **TRILEXA** y:

- Pasaron 6 horas o menos desde la hora en que usted toma habitualmente los comprimidos naranjas por la mañana o el comprimido azul 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 azul por la noche.
- Pasaron más de 6 horas desde la hora en que usted toma habitualmente el comprimido azul 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 **TRILEXA** para compensar la dosis olvidada.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de TRILEXA?

Los aumentos de las enzimas hepáticas en la sangre son un efecto adverso común en personas tratadas con **TRILEXA**. 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 **TRILEXA**.
- Cada 3 meses durante su primer año de tratamiento con **TRILEXA**.
- Luego, una vez por año mientras esté tomando **TRILEXA**.

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. Consulte a su médico de manera urgente si presenta cualquiera de los siguientes síntomas sugestivos de daño hepático:

- Dolor o molestia en el área del abdomen superior derecho.
- 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 **TRILEXA**. Si es un niño o un adolescente, su médico debe realizarle exámenes oculares antes y durante el tratamiento con **TRILEXA** para determinar si tiene cataratas.

Reacciones alérgicas pueden ocurrirle a las personas que tomen **TRILEXA**, contáctese con su médico en caso de sentir erupción o picazón, opresión en el pecho o dificultad para respirar, hinchazón en la cara, labios o dificultad para tragar, aturdimiento o mareos.

Los efectos adversos más frecuentes de **TRILEXA** incluyen:

- Dolor de cabeza
- Diarrea



TRILEXA
Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

- Infección de las vías respiratorias superiores incluyendo congestión y secreción nasal
 - Dolor abdominal
 - Inflamación de los senos paranasales
 - Aumento de las enzimas hepáticas
 - Aumento de una enzima de la sangre llamada creatina fosfoquinasa
 - Erupción
 - Gripe
 - Aumento de la bilirrubina en sangre
 - 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.
- 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 **TRILEXA**.

5. Sobredosificación con TRILEXA

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 A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de TRILEXA

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

7. Información adicional de TRILEXA

Composición de TRILEXA

Cada comprimido recubierto naranja de Elexacaftor-Ivacaftor-Tezacaftor contiene: 100 mg de Elexacaftor, 75 mg de Ivacaftor y 50 mg de Tezacaftor. Excipientes: Celulosa microcristalina, povidona, Lauril sulfato sódico, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II Orange.

Cada comprimido recubierto azul de Ivacaftor contiene: 150 mg de Ivacaftor. Excipientes: Celulosa microcristalina, Povidona, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato sódico, Estearato de magnesio, Opadry II blue.

Presentación de TRILEXA

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos naranjas de Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg - Tezacaftor 50 mg y 30 comprimidos recubiertos azules de Ivacaftor 150 mg.

Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos naranjas de Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg - Tezacaftor 50 mg y 28 comprimidos recubiertos azules de Ivacaftor 150 mg.



TRILEXA

Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: fvq.argentina@tuteurgroup.com o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Programa de soporte a pacientes

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551 (línea exclusiva para Argentina)
www.tuteurgroup.com/puentes/

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 59.955

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Fecha de última Revisión:



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-40063621 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 17:41:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 17:41:46 -03:00

TRILEXA
Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

COMPOSICIÓN

Composición de TRILEXA

Cada comprimido recubierto naranja de Elexacaftor-Ivacaftor-Tezacaftor contiene: 100 mg de Elexacaftor, 75 mg de Ivacaftor y 50 mg Tezacaftor. Excipientes: Celulosa microcristalina, povidona, Lauril sulfato sódico, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II Orange.

Cada comprimido recubierto azul de Ivacaftor contiene: 150 mg de Ivacaftor. Excipientes: Celulosa microcristalina, Povidona, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato sódico, Estearato de magnesio, Opadry II blue.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Modulador del CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística).

Código ATC: R07AX32

INDICACIONES

TRILEXA está indicado para el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los de 6 años con un peso mayor a 30 kg que tienen al menos una mutación *F508del* en el gen CFTR o una mutación en el gen CFTR que responde según los datos *in vitro*.

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*.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 con el transporte de cloruro de la proteína CFTR mutada se determinó 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 esta proteína 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 responde en función de los datos clínicos e *in vitro*.
[†] Mutaciones complejas/compuestas donde un solo alelo del gen CFTR tiene múltiples mutaciones; estas existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo.

FARMACOCINÉTICA

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 años o más se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los componentes de TRILEXA

	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 de 1.9 a 2.5 veces (comida con contenido graso moderado)	Ningún efecto clínicamente significativo	La exposición aumenta de 2,5 a 4 veces
Distribución			
Media (SD) de volumen aparente de distribución, L ^d	53,7 (17,7)	82,0 (22,3)	293 (89,8)
Unión a proteínas ^e	> 99 %	aproximadamente 99 %	aproximadamente 99 %
Eliminación			
Media (SD) de semivida eficaz, 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)
Metabolismo			
Vía principal	CYP3A4/5	CYP3A4/5	CYP3A4/5
Metabolitos activos	M23-ELX	M1-TEZ	M1-IVA
Potencia del metabolito comparada con la del fármaco original	Similar	Similar	aproximadamente 1/6 del fármaco original
Excreción^g			
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 % inalterado) 	<ul style="list-style-type: none"> • Heces: 87,8 % • Orina: 6,6 %
^a En función de Elexacaftor 200 mg y Tezacaftor 100 mg una vez al día/Ivacaftor 150 mg cada 12 horas en equilibrio estacionario en pacientes con FQ de entre 12 años o más. ^b AUC _{0-24h} . ^c AUC _{0-12h} . ^d Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor no se dividen preferentemente en glóbulos rojos humanos. ^e Elexacaftor y Tezacaftor se unen principalmente a la albúmina. El Ivacaftor se une principalmente a la albúmina, la alfa-1-glicoproteína ácida y la gammaglobulina humana. ^f Las medias (desviación estándar) de las semividas terminales de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor son aproximadamente 24,7 (4,87) horas, 60,3 (15,7) horas y 13,1 (2,98) horas, respectivamente. ^g Después de dosis radiomarcadas. AUC _{ss} : área bajo la curva de concentración versus la curva de tiempo en equilibrio estacionario; SD: desviación estándar; C _{máx} : concentración máxima observada; T _{máx} : tiempo de concentración máxima; AUC: área bajo la curva de concentración versus curva de tiempo.			

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 a 12 años

Las exposiciones de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor observadas en pacientes de 6 a 12 años, según la determinación que utiliza el análisis farmacocinéticos (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 mayores a 12 años.

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 12 años con un peso de 30 kg o más (N=30)	Elexacaftor 200 mg p/d Tezacaftor 100 mg p/d Ivacaftor 150 mg c/12h	195 (59,4)	103 (23,7)	17,5 (4,97)
SD: desviación estándar; AUCs: área bajo la curva de concentración en función del tiempo en equilibrio estacionario.				

Pacientes pediátricos de 12 a 18 años

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

Después de la administración oral de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor a pacientes de 12 a 18 años (Elexacaftor 200 mg una vez por día/Tezacaftor 100 mg una vez por día/Ivacaftor 150 mg cada 12 horas), la media de AUC_{ss} 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 AUC_{ss} 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 PK 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.

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_{máx} 24% mayor para Elexacaftor y M23-ELX combinados, una AUC 20% mayor pero una C_{máx} similar para Tezacaftor y una AUC 1,5 veces mayor y una C_{máx} 10% mayor para Ivacaftor en comparación con sujetos sanos comparables demográficamente.

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_{máx} 10% mayor para Tezacaftor, y una AUC 1,5 veces mayor, pero una C_{máx} 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_{máx} de Ivacaftor similar, pero una AUC_{0-∞} de Ivacaftor aproximadamente 2 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.

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 12 años, 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 (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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada para pacientes mayores de 6 años con un peso mayor a 30 kg es de dos comprimidos naranja por la mañana y un comprimido azul por la noche, separados por aproximadamente 12 horas.

TRILEXA debe tomarse con alimentos con contenido graso (por ejemplo: 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 TRILEXA.

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 tabla 4). Las pruebas de laboratorio de la función hepática deberán monitorearse atentamente.

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

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor no se ha 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. **TRILEXA** no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Sin ajuste de dosis	El uso de TRILEXA debe ser considerado cuando hay una necesidad médica evidente y el beneficio exceda al riesgo. Si se usa, TRILEXA debe usarse con precaución a una dosis reducida, como sigue: <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 **TRILEXA** cuando se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina) o moderados (p. ej., fluconazol, eritromicina). Evitar alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con **TRILEXA**.

Tabla 5: Ajuste de dosis para el uso concomitante de TRILEXA 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.				

Modo de administración

TRILEXA es para uso oral. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos enteros.

TRILEXA 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 **TRILEXA**.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Elevaciones de las pruebas de función hepática

Se han observado transaminasas elevadas en pacientes con FQ tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. También se han observado elevaciones de la bilirrubina con el tratamiento con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. Se recomienda realizar evaluaciones de las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) en todos los pacientes antes de comenzar con la administración de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y luego anualmente. En el caso de elevaciones significativas en las pruebas de función hepática, p. ej., 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.

Se ha informado un caso de insuficiencia hepática que derivó en trasplante en un paciente con cirrosis e hipertensión portal mientras recibía Elexacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor. Se debe evitar la administración de este producto 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.

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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración con inductores potentes de la CYP3A.

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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor debe reducirse cuando se usa en forma concomitante con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A.

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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

Reacciones de Hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema y anafilaxis. En caso de observarse signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad serias durante el tratamiento se recomienda suspender el tratamiento. Considere los riesgos y beneficios para cada paciente individual para determinar si debe reanudar el tratamiento.

PRECAUCIONES

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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor 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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor con inductores potentes de la CYP3A.

Ejemplos de inductores potentes de la CYP3A incluyen rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y Hierba de San Juan (*Hipéricum 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 a 4,5 veces. Cuando se coadministró con itraconazol y ketoconazol el AUC de Ivacaftor aumentó 15,6 y 8,5 veces, respectivamente. La dosificación de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor debe reducirse cuando se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A.

Ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A incluyen: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, 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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor debe reducirse cuando se coadministra con inhibidores moderados de la CYP3A.

Ejemplos de inhibidores moderados de la CYP3A incluyen fluconazol y eritromicina.

La coadministración de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor 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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor con ciprofloxacina.

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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor con warfarina.

Otros medicamentos que pueden ver aumentada su exposición por Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor incluyen glimepirida y glipizida; estos medicamentos deben usarse con precaución.

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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor 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.

Elexacaftor y M23-ELX inhiben la captación por OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. La coadministración de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor 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. 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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor 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.

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.

Tabla 6: Impacto de elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor sobre otros fármacos

Dosis y cronograma		Efecto en 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 2 mg	TEZ 100 mg una vez al día/IVA 150 mg c/12 h	↔ Midazolam	1,12 (1,01, 1,45)	1,13 (1,01, 1,25)
Digoxina Dosis única de 0,5 mg	TEZ 100 mg una vez al día/IVA 150 mg c/12 h	↑ Digoxina	1,30 (1,17, 1,45)	1,32 (1,07, 1,64)
Anticonceptivo oral Etinilestradiol 30 µg/ levonorgestrel 150 µg una vez al día	ELX 200 mg una vez al día/TEZ 100 mg una vez al día/IVA 150 mg c/12 h	↑ 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 c/12 h	↔ Rosiglitazona	0,975 (0,897, 1,06)	0,928 (0,858, 1,00)
Desipramina Dosis única de 50 mg	IVA 150 mg c/12 h	↔ Desipramina	1,04 (0,985, 1,10)	1,00 (0,939; 1,07)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio. ELX = elexacaftor; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor, *Efecto no clínicamente significativo.

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

Estudios *in vitro* mostraron que Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor son todos metabolizados por CYP3A. La exposición a Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor 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 Elexacaftor y Tezacaftor son sustratos del transportador de eflujo P-gp, pero Ivacaftor no. Elexacaftor e Ivacaftor no son sustratos de la proteína OATP1B1 u OATP1B3; Tezacaftor es un sustrato de OATP1B1, pero no de OATP1B3. Tezacaftor 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.

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

Dosis y cronograma		Efecto en la PK de otros fármacos	Relación de la media geométrica (CI del 90 %) de otros fármacos Sin efecto = 1.0	
			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 cambio; ELX = elexacaftor; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; *Efecto no clínicamente significativo.

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.

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 testeada.

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 macho con dosis de 55 mg/kg/día ni en ratas hembra 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 testeada, 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 se atribuyeron 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 (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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor durante el embarazo.

Datos en animales

Elexacaftor

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, 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 período 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. Deberían considerarse los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y cualquier efecto adverso potencial sobre el bebé amamantado debido a Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor 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_{0-72 hs}).

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_{0-72 hs}).

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_{0-24 hs}).

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 18 años 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 12 años (estudio 3). En estos estudios clínicos un total de 138 pacientes (con edades comprendidas entre 6 y 18 años) recibieron Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, incluyendo:

En el Estudio 1, 56 adolescentes (de 12 hasta 18 años) que tenían una mutación *F508del* en un alelo y una mutación en el segundo alelo que producía ausencia de proteína o una proteína CFTR que no respondía a Ivacaftor ni a Tezacaftor/Ivacaftor.

En el Estudio 2, 16 adolescentes (de 12 hasta 18 años) que eran homocigotas para la mutación *F508del*.

En el Estudio 3, 66 niños (de 6 hasta 12 años) 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.

La eficacia de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en pacientes de 6 a 12 años se extrapoló a partir de pacientes desde 12 años, con el respaldo de los análisis farmacocinéticos poblacionales que mostraron niveles de exposición de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor en pacientes de 6 hasta 12 años dentro del rango de exposiciones observadas en pacientes mayores de 12 años.

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 12 años (media de la edad en el inicio de 9,3 años) que recibieron 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.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en pacientes con FQ menores de 6 años.

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.

Se realizaron estudios con Tezacaftor en ratas jóvenes comenzando el día 21 después del nacimiento (PND) 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 P-gp. Menores niveles cerebrales de actividad de P-gp 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, para quienes los niveles de actividad de P-gp son equivalentes a los niveles observados en adultos.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor no incluyeron ningún paciente mayor de 65 años.

Insuficiencia renal

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor no se ha 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.

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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor 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, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor debe usarse con precaución y a una dosis reducida (*Ver tabla 4*). Las pruebas de función hepática deben monitorearse atentamente en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada.

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor no se ha 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. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Disfunción pulmonar grave

En un estudio 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 (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

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor 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
- Cataratas

Experiencia en estudios clínicos

El perfil de seguridad general de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor se basa en datos de 510 pacientes con FQ de 12 años o más 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 recibieron al menos una dosis de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

Además, se llevaron a cabo los siguientes estudios clínicos:

- Un estudio abierto de 24 semanas de duración en 66 pacientes con FQ desde 6 hasta 12 años, 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% v. 0%). No hubo muertes en los estudios 1, 2 y 3.

La Tabla 8 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en ≥5% de los pacientes tratados con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y con una frecuencia mayor que con placebo en ≥1% en el estudio controlado con placebo de grupos paralelos, que duró 24 semanas (estudio 1).

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

Reacciones adversas	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 ≥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 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y de los anticonceptivos hormonales. Después de la resolución de la erupción, debe considerarse reanudar la administración de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor 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 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 12 años, la incidencia de transaminasas máximas >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 10 mmHg 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se encuentra disponible un antídoto específico para la sobredosis con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. 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 A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos naranjas de Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg - Tezacaftor 50 mg y 30 comprimidos recubiertos azules de Ivacaftor 150 mg.

Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos naranjas de Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg -

Tezacaftor 50 mg y 28 comprimidos recubiertos azules de Ivacaftor 150 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBER SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 59.955

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-40063621 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 17:39:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 17:39:33 -03:00



TRILEXA

Elxacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

TRILEXA
Elxacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg
Comprimidos recubiertos
TUTEUR

Lote:

Vencimiento:



TRILEXA

Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

TRILEXA
Ivacaftor 150 mg
Comprimidos recubiertos
TUTEUR

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-40063621 rot prim

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 17:39:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 17:39:18 -03:00



TRILEXA

Elxacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: PORTA BLÍSTER

TRILEXA

Elxacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg

Comprimidos recubiertos

TUTEUR

Lote:

Vencimiento:



TRILEXA

Elxacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: PORTA BLÍSTER

TRILEXA
Ivacaftor 150 mg
Comprimidos recubiertos
TUTEUR

Lote:

Vencimiento:



TRILEXA
Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

TRILEXA
Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Envase con 60 comprimidos recubiertos de Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg -Tezacaftor 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de Ivacaftor 150 mg.

Cada comprimido recubierto naranja contiene: Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg – Tezacaftor 50 mg. Excipientes: c.s.

Cada comprimido recubierto azul contiene: Ivacaftor 150 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C y en su envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 59.955**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



TRILEXA
Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

TRILEXA
Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75mg -Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Envase con 56 comprimidos recubiertos de Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg -Tezacaftor 50 mg y 28 comprimidos recubiertos de Ivacaftor 150 mg.

Cada comprimido recubierto naranja contiene: Elexacaftor 100 mg -Ivacaftor 75 mg – Tezacaftor 50 mg. Excipientes: c.s.

Cada comprimido recubierto azul contiene: Ivacaftor 150 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C y en su envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 59.955**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-40063621 rot sec

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 17:38:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 17:38:50 -03:00