

REF. RF2036492/23 **REG. ISP E-35/23**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

TRIKAFTA
100 mg / 50 mg / 75 - 75
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

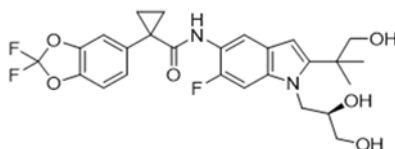
ELEXACAFITOR-TEZACAFITOR-IVACAFITOR
IVACAFITOR

Vía oral

Industria Estadounidense

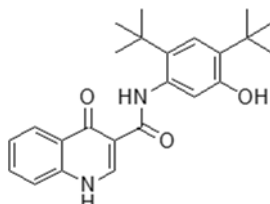
Tezacaftor

El tezacaftor es un sólido blanco a blanquecino que es prácticamente insoluble en agua (<5 microgramos/ml). Su nombre químico es 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}ciclopropan-1-carboxamida. Su fórmula molecular es C₂₆H₂₇N₂F₃O₆, y su peso molecular es 520,50. El tezacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



Ivacaftor

El ivacaftor es un sólido cristalino blanco a blanquecino que es prácticamente insoluble en agua (<0,05 microgramos/ml). Desde el punto de vista farmacológico, es un potenciador de CFTR. Su nombre químico es N-(2,4-di-terc-butil-5-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida. Su fórmula molecular es C₂₄H₂₈N₂O₃, y su peso molecular es 392,49. El ivacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



Mecanismo de acción

El elexacaftor y el tezacaftor se unen a sitios diferentes en la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo que facilita el procesamiento celular y el transporte de las formas mutantes selectas de CFTR (incluido F508del-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas por separado. El ivacaftor potencia la probabilidad de apertura (o activación) del canal de la proteína CFTR en la superficie celular.

El efecto combinado de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor aumenta la cantidad y la función de CFTR en la superficie celular, lo que deriva en una mayor actividad de CFTR, que se mide mediante el transporte de cloruro mediado por CFTR.

Ensayo de transporte de cloruro por CFTR en células tiroideas de ratas Fischer (FRT) que expresan la proteína CFTR mutante

La respuesta de transporte de cloruro por parte de una proteína CFTR mutante ante la presencia de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor se determinó mediante estudios electrofisiológicos con cámara de Ussing donde se empleó un panel de líneas celulares FRT transfectadas con mutaciones de *CFTR* individuales. El elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en las células FRT que expresaban mutaciones de *CFTR*, lo que hace que la proteína CFTR se libere a la superficie celular.

El umbral de respuesta del transporte de cloruro por CFTR *in vitro* se designó como un incremento neto de al menos el 10 % de la normalidad por sobre el valor basal porque predice el beneficio clínico o se espera lo prediga de forma razonable. Para las mutaciones individuales, la magnitud del cambio neto por sobre el valor basal en el transporte de cloruro mediado por CFTR *in vitro* no está correlacionado con la magnitud de la respuesta clínica.

La tabla 1 enumera las mutaciones de *CFTR* susceptibles a responder según los datos *in vitro* en células FRT que indican que el elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor aumenta el transporte de cloruro hasta al menos un 10 % de la normalidad por sobre el valor basal.

Tabla 1: Lista de mutaciones del gen <i>CFTR</i> que responden a TRIKAFTA					
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

Farmacocinética

La farmacocinética del elexacaftor, del tezacaftor y del ivacaftor es similar entre los sujetos adultos sanos y los pacientes con FQ. En la tabla 2, se muestran los parámetros farmacocinéticos del elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor en los pacientes con FQ mayores de 12 años.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los componentes de TRIKAFTA			
	Elexacaftor	Tezacaftor	Ivacaftor
Información general			
AUC _{ee} (DE), mcg·h/ml ^a	162 (47,5) ^b	89,3 (23,2) ^b	11,7 (4,01) ^c
C _{máx} (DE), mcg/ml ^a	9,2 (2,1)	7,7 (1,7)	1,2 (0,3)
Tiempo hasta el estado estacionario, días	Dentro de los 7 días	Dentro de los 8 días	Dentro de los 3-5 días
Índice de acumulación	2,2	2,07	2,4
Absorción			
Biodisponibilidad absoluta	80 %	No determinado	No determinado
Mediana del T _{máx} (intervalo), horas	6 (4 a 12)	3 (2 a 4)	4 (3 a 6)
Efecto de los alimentos	El AUC aumenta de 1,9 a 2,5 veces (comida con contenido graso moderado)	Sin efecto clínicamente significativo	La exposición aumenta de 2,5 a 4 veces
Distribución			
Media (DE) del volumen aparente de distribución, L ^d	53,7 (17,7)	82,0 (22,3)	293 (89,8)
Unión a proteínas ^e	>99 %	Aproximadamente un 99 %	Aproximadamente un 99 %
Eliminación			
Media (DE) de la semivida eficaz, horas ^f	27,4 (9,31)	25,1 (4,93)	15,0 (3,92)
Media (DE) del aclaramiento 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los componentes de TRIKAFTA			
	Elexacaftor	Tezacaftor	Ivacaftor
Potencia del metabolito respecto del fármaco original	Similar	Similar	Aproximadamente 1/3 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 % inalterado) 	<ul style="list-style-type: none"> • Heces: 87,8 % • Orina: 6,6 %
<p>^a Sobre la base de 200 mg de elexacaftor y 100 mg de tezacaftor una vez al día/150 mg de ivacaftor cada 12 horas en estado estacionario en pacientes con FQ mayores de 12 años.</p> <p>^b AUC_{0-24h}.</p> <p>^c AUC_{0-12h}.</p> <p>^d El elexacaftor, el tezacaftor y el ivacaftor no se distribuyen preferencialmente hacia los glóbulos rojos humanos.</p> <p>^e El elexacaftor y el tezacaftor se unen principalmente a la albúmina. El ivacaftor se une principalmente a la albúmina, la alfa 1-glicoproteína ácida y la gammaglobulina humana.</p> <p>^f La media (DE) de las semividas terminales del elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor son de aproximadamente 24,7 (4,87) horas, 60,3 (15,7) horas y 13,1 (2,98) horas, respectivamente.</p> <p>^g Tras administrar dosis radiomarcadas.</p> <p>AUC_{cc}: área bajo la curva de concentración en función del tiempo en estado estacionario; DE: desviación estándar; C_{máx}: concentración máxima observada; T_{máx}: tiempo hasta alcanzar la concentración máxima; AUC: área bajo la curva de concentración en función del tiempo.</p>			

Poblaciones específicas

Pacientes pediátricos de 6 a menos de 12 años de edad

En la tabla 3, se presentan las exposiciones al elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor observadas en los pacientes de 6 a menos de 12 años, determinadas mediante análisis de FC poblacional, por grupo etario y por dosis administrada. Las exposiciones al elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor en esta población de pacientes están dentro del intervalo observado en los pacientes mayores de 12 años.

Tabla 3: Media (DE) de las exposiciones al elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor observadas en estado estacionario, por grupo etario y por dosis administrada				
Grupo etario	Dosis	AUC_{0-24h,ss} del elexacaftor (mcg·h/ml)	AUC_{0-24h,ss} del tezacaftor (mcg·h/ml)	AUC_{0-12h,ss} del ivacaftor (mcg·h/ml)
Pacientes de 6 a menos de 12 años de edad con un peso inferior a 30 kg (N = 36)	100 mg de elexacaftor c24h/ 50 mg de tezacaftor c24h/ 75 mg de ivacaftor c12h	116 (39,4)	67,0 (22,3)	9,78 (4,50)
Pacientes de 6 a menos de 12 años de edad con un peso de 30 kg o mayor (N = 30)	200 mg de elexacaftor c24h/ 100 mg de tezacaftor c24h/ 150 mg de ivacaftor c12h	195 (59,4)	103 (23,7)	17,5 (4,97)
DE: desviación estándar; AUC _{cc} : área bajo la curva de concentración en función del tiempo en estado estacionario; c24h: una vez al día; c12h: dos veces al día.				

Pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años de edad

Las siguientes conclusiones sobre las exposiciones entre los adultos y la población pediátrica se basan en análisis de farmacocinética (FC) poblacional.

Luego de la administración oral de TRIKAFTA a pacientes de 12 a menos de 18 años de edad (200 mg de elexacaftor c24h/100 mg de tezacaftor c24h/150 mg de ivacaftor c12h), la media (\pm DE) del AUC_{cc} 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 el elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor; estos son valores similares al AUC_{cc} de los pacientes adultos.

Pacientes con disfunción renal

La excreción renal del elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor es mínima. La administración de elexacaftor solo o en combinación con tezacaftor e ivacaftor no se ha estudiado en sujetos con disfunción renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal. De acuerdo con los análisis de FC poblacional, el aclaramiento del elexacaftor y del tezacaftor fue similar en sujetos con disfunción renal leve (TFGe de 60 a <90 ml/min/1,73 m²) o moderada (TFGe de 30 a <60 ml/min/1,73 m²) en comparación con los pacientes con función renal normal [ver *Uso en poblaciones específicas*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Posibilidad de que el elexacaftor, el tezacaftor y/o el ivacaftor afecten a otros fármacos

De acuerdo con los resultados *in vitro*, el elexacaftor y tezacaftor tienen un bajo potencial de inhibir la CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, mientras que el ivacaftor sí tiene el potencial de inhibir la CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A. Sin embargo, los estudios clínicos mostraron que el esquema combinado de tezacaftor/ivacaftor no es un inhibidor de CYP3A, y que el ivacaftor no es un inhibidor de CYP2C8 o CYP2D6.

De acuerdo con los resultados *in vitro*, no es probable que el elexacaftor, el tezacaftor y el ivacaftor ejerzan inducción de CYP3A, CYP1A2 y CYP2B6.

De acuerdo con los resultados *in vitro*, el elexacaftor y tezacaftor tienen un bajo potencial de inhibir el transportador P-gp, mientras que el ivacaftor sí tiene el potencial de inhibir la P-gp. La coadministración de tezacaftor/ivacaftor con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, incrementó 1,3 veces la exposición a la digoxina en un estudio clínico. De acuerdo con los resultados *in vitro*, el elexacaftor y el M23-ELX pueden inhibir la captación mediada por OATP1B1 y OATP1B3. El tezacaftor tiene un bajo potencial de inhibir BCRP, OCT2, OAT1 u OAT3. El ivacaftor no es un inhibidor de los transportadores OCT1, OCT2, OAT1 u OAT3.

En la tabla 4, se muestran los efectos que el elexacaftor, el tezacaftor y/o el ivacaftor ejercen sobre la exposición a los fármacos coadministrados [*ver Interacciones medicamentosas*].

Tabla 4: Impacto del elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor sobre otros fármacos				
Dosis y cronograma		Efecto en la FC del otro fármaco	Cociente de medias geométricas (IC del 90 %) del otro fármaco	
			Sin efecto = 1,0	
			AUC	C_{máx}
Midazolam en dosis oral única de 2 mg	TEZ 100 mg c24h/IVA 150 mg c12h	↔ Midazolam	1,12 (1,01; 1,25)	1,13 (1,01; 1,25)
Digoxina en dosis única de 0,5 mg	TEZ 100 mg c24h/IVA 150 mg c12h	↑ Digoxina	1,30 (1,17; 1,45)	1,32 (1,07; 1,64)
Anticonceptivo oral etinilestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg c24h	ELX 200 mg c24h/TEZ 100 mg c24h/IVA 150 mg c12h	↑ Etinilestradiol*	1,33 (1,20; 1,49)	1,26 (1,14; 1,39)
		↑ Levonorgestrel*	1,23 (1,10; 1,37)	1,10 (0,985; 1,23)

REF. RF2036492/23 **REG. ISP E-35/23**
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Rosiglitazona en dosis oral única de 4 mg	IVA 150 mg c12h	↔ Rosiglitazona	0,975 (0,897; 1,06)	0,928 (0,858; 1,00)
Desipramina en dosis única de 50 mg	IVA 150 mg c12h	↔ Desipramina	1,04 (0,985; 1,10)	1,00 (0,939; 1,07)
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio. IC = intervalo de confianza; ELX = elexacaftor; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; FC = farmacocinética; c24h = una vez al día; c12h = dos veces al día. * El efecto no es clínicamente significativo [ver <i>Interacciones medicamentosas</i>].				

Posibilidad de que otros fármacos afecten al elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor

Los estudios *in vitro* mostraron que el elexacaftor, el tezacaftor y el ivacaftor son todos metabolizados por la CYP3A. La exposición al elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor puede reducirse por la administración concomitante de inductores de CYP3A y puede incrementarse por la administración concomitante de inhibidores de CYP3A.

Los estudios *in vitro* mostraron que el elexacaftor y el tezacaftor son sustratos del transportador de eflujo P-gp, pero el ivacaftor no lo es. El elexacaftor y el ivacaftor no son sustratos de OATP1B1 u OATP1B3; el tezacaftor es un sustrato de OATP1B1, pero no de OATP1B3. El tezacaftor es un sustrato de BCRP.

En la tabla 5, se muestran los efectos que los fármacos coadministrados ejercen sobre la exposición al elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor [ver *Posología y administración e Interacciones medicamentosas*].

Tabla 5: Impacto de otros fármacos sobre el elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor				
Dosis y cronograma		Efecto en la FC de ELX, TEZ y/o IVA	Cociente de medias geométricas (IC del 90 %) del elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor Sin efecto = 1,0	
			AUC	C_{máx}
Itraconazol 200 mg c12h el día 1, seguido de 200 mg c24h	TEZ 25 mg c24h + IVA 50 mg c24h	↑ 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 c24h	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)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 5: Impacto de otros fármacos sobre el elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor				
Dosis y cronograma		Efecto en la FC de ELX, TEZ y/o IVA	Cociente de medias geométricas (IC del 90 %) del elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor Sin efecto = 1,0	
			AUC	C_{máx}
Ketoconazol 400 mg c24h	Dosis única de IVA 150 mg	↑ Ivacaftor	8,45 (7,14; 10,0)	2,65 (2,21; 3,18)
Ciprofloxacino 750 mg c12h	TEZ 50 mg c12h + IVA 150 mg c12h	↔ 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 c24h	Dosis única de IVA 150 mg	↓ Ivacaftor	0,114 (0,097; 0,136)	0,200 (0,168; 0,239)
Fluconazol en dosis única de 400 mg el día 1, seguido de 200 mg c24h	IVA 150 mg c12h	↑ Ivacaftor	2,95 (2,27; 3,82)	2,47 (1,93; 3,17)
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio. IC = intervalo de confianza; ELX = elexacaftor; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; FC = farmacocinética; c24h = una vez al día; c12h = dos veces al día. * El efecto no es clínicamente significativo [ver <i>Interacciones medicamentosas</i>].				

Estudios Clínicos

Eficacia:

La eficacia de TRIKAFTA en pacientes con FQ mayores de 12 años se evaluó en dos ensayos doble ciego controlados (ensayos 1 y 2).

El ensayo 1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, realizado en pacientes que tenían una mutación *F508del* en un solo alelo y una mutación en el segundo alelo que genera ausencia de proteína CFTR o produce una proteína CFTR que no responde al ivacaftor ni al tezacaftor/ivacaftor. Se planificó realizar un análisis provisional cuando al menos 140 pacientes completaran la semana 4 y al menos 100 pacientes completaran la semana 12.

El ensayo 2 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo, de 4 semanas de duración, realizado en pacientes que son homocigóticos para la mutación *F508del*. Los pacientes recibieron 100 mg de tezacaftor c24h/150 mg de ivacaftor c12h durante un período de preinclusión sin enmascaramiento por 4 semanas y, luego, fueron

REF. RF2036492/23 REG. ISP E-35/23
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 6: Análisis de eficacia para la variable principal y las variables secundarias clave (ensayo 1)		
Análisis	Estadística	Diferencia entre tratamientos* para TRIKAFTA (N = 200) frente al placebo (N = 203)
Principal (conjunto de análisis completo provisional)**		
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ respecto de la situación basal en la semana 4 (puntos porcentuales)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	13,8 (12,1; 15,4) <i>P</i> <0,0001
Secundarias clave (conjunto de análisis completo)#		
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde la situación basal hasta la semana 24 (puntos porcentuales)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> <0,0001
Cantidad de exacerbaciones pulmonares desde la situación basal hasta la semana 24 ^{‡§}	Cociente de tasas (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> <0,0001
Cambio absoluto en el cloruro sudoral desde la situación basal hasta la semana 24 (mmol/l)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> <0,0001
Cambio absoluto en la puntuación para el dominio respiratorio del CFQ-R desde la situación basal hasta la semana 24 (puntos)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> <0,0001
Cambio absoluto en el IMC respecto de la situación basal en la semana 24 (kg/m ²)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> <0,0001
Cambio absoluto en el cloruro sudoral respecto de la situación basal en la semana 4 (mmol/l)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> <0,0001
Cambio absoluto en la puntuación para el dominio respiratorio del CFQ-R respecto de la situación basal en la semana 4 (puntos)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> <0,0001

ppVEF₁: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en 1 segundo; IC: intervalo de confianza; CFQ-R: cuestionario de fibrosis quística, revisado; IMC: índice de masa corporal.

* La diferencia entre tratamientos se proporciona como la variable de valoración para los cambios en el ppVEF₁, el cloruro en el sudor, el CFQ-R y el IMC; el cociente de tasas se proporciona como la variable de valoración para la cantidad de exacerbaciones pulmonares.

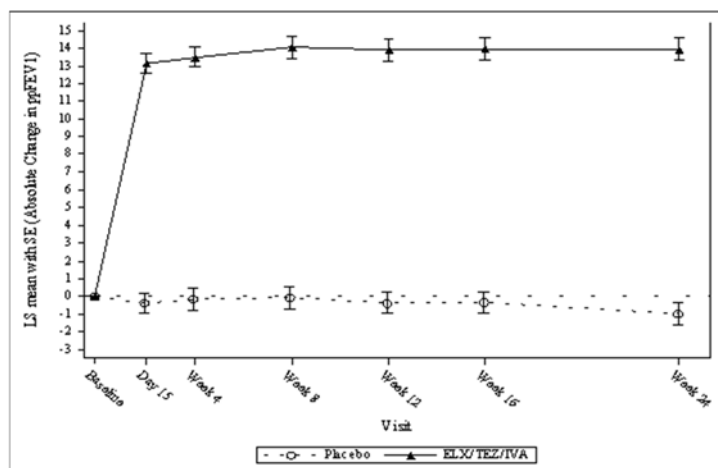
** El criterio de valoración principal se basó en el análisis provisional de 403 pacientes.

Los criterios de valoración secundarios clave se evaluaron en el análisis final de 403 pacientes.

‡ La exacerbación pulmonar se definió como el cambio en el tratamiento antibiótico (medicación i.v., inhalado u oral) como consecuencia de 4 o más de los 12 signos/síntomas sinopulmonares preespecificados.

§ La cantidad de eventos de exacerbación pulmonar (tasa de eventos por año calculada sobre 48 semanas por año) fue de 41 (0,37) en el grupo de TRIKAFTA y 113 (0,98) en el grupo de placebo.

Figura 1: Cambio absoluto respecto de la situación basal en el porcentaje predicho del VEF₁ en cada visita en el ensayo 1



Ensayo 2

En el ensayo 2, se evaluaron 107 pacientes con FQ mayores de 12 años (media etaria: 28,4 años). El ppVEF₁ medio en la situación basal, luego del período de preinclusión con tezacaftor/ivacaftor sin enmascaramiento por 4 semanas era del 60,9 % (intervalo: 35,0 %, 89,0 %). El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto medio en el ppVEF₁ respecto de la situación basal en la semana 4 del período de tratamiento doble ciego. Los criterios de valoración secundarios clave de eficacia fueron el cambio absoluto en el cloruro sudoral y la puntuación para el dominio respiratorio del CFQ-R respecto de la situación basal en la semana 4. El tratamiento con TRIKAFTA, en comparación con el tezacaftor/ivacaftor, produjo una mejora estadísticamente significativa de 10,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 7,4-12,6; $P < 0,0001$) en el ppVEF₁. Se observó una mejora media en el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ppVEF₁ en la primera evaluación el día 15. Se observaron mejoras en el ppVEF₁, independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF₁ basal y la región geográfica. Consulte la tabla 7 para ver un resumen de la variable principal y las variables secundarias clave.

Tabla 7: Análisis de eficacia para la variable principal y las variables secundarias clave, conjunto de análisis completo (ensayo 2)		
Análisis*	Estadística	Diferencia entre el tratamiento con TRIKAFTA (N = 55) frente al tratamiento con tezacaftor/ivacaftor[#] (N = 52)
Principal		
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ respecto de la situación basal en la semana 4 (puntos porcentuales)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> <0,0001
Secundarias clave		
Cambio absoluto en el cloruro sudoral respecto de la situación basal en la semana 4 (mmol/l)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> <0,0001
Cambio absoluto en la puntuación para el dominio respiratorio del CFQ-R respecto de la situación basal en la semana 4 (puntos)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> <0,0001
ppVEF ₁ : porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en 1 segundo; IC: intervalo de confianza; CFQ-R: cuestionario de fibrosis quística, revisado. * La situación basal para el criterio de valoración principal y los criterios de valoración secundarios clave se define como el inicio del período de preinclusión con tezacaftor/ivacaftor por 4 semanas. [#] Esquema de 100 mg de tezacaftor c24h/150 mg de ivacaftor c12h.		

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un análisis mutacional de la FQ exacto y validado para confirmar la presencia de al menos una mutación *F508del* o una mutación que sea susceptible a responder según los datos in vitro.

Información general sobre la administración

Los comprimidos se deben tragar enteros.

TRIKAFTA debe tomarse con alimentos que contengan grasas. Los ejemplos de comidas o refrigerios con contenido graso son aquellos preparados con mantequilla o aceites, o aquellos que contienen huevo, queso, frutos secos, leche entera o carnes [ver Farmacología clínica].

Posología recomendada para pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años

En la tabla 8, se presenta la posología recomendada para pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años. La dosis matutina y la dosis vespertina deben tomarse con una separación de aproximadamente 12 horas. TRIKAFTA es para uso oral.

Edad	Dosis matutina	Dosis vespertina
De 6 a menos de 12 años de edad con un peso inferior a 30 kg	Dos comprimidos, cada uno con 50 mg de elexacaftor/25 mg de tezacaftor/37,5 mg de ivacaftor	Un comprimido de 75 mg de ivacaftor
De 6 a menos de 12 años de edad con un peso de 30 kg o mayor	Dos comprimidos, cada uno con 100 mg de elexacaftor/50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
Mayores de 12 años	Dos comprimidos, cada uno con 100 mg de elexacaftor/50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor

Información en caso de dosis omitidas:

Si han transcurrido 6 horas o menos desde la omisión de la dosis matutina o la dosis vespertina, el paciente debe tomar la dosis omitida lo antes posible y proseguir con el cronograma original.

Si han transcurrido más de 6 horas desde:

- la omisión de la dosis **matutina**, el paciente debe tomar la dosis omitida lo antes posible y **no** debe tomar la dosis vespertina. La próxima dosis matutina programada debe tomarse en el horario habitual.
- la omisión de la dosis **vespertina**, el paciente **no** debe tomar la dosis omitida. La próxima dosis matutina programada debe tomarse en el horario habitual.

La dosis matutina y la dosis vespertina no deben tomarse al mismo tiempo.

Posología recomendada para pacientes con disfunción hepática

No se recomienda un ajuste posológico para los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) [ver *Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*]. Consulte la tabla 9. Se requiere un estrecho control de las pruebas de función hepática [ver *Advertencias y precauciones y Reacciones adversas*].

No se recomienda el tratamiento en pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). El uso de TRIKAFTA en pacientes con disfunción hepática moderada debe plantearse únicamente cuando exista una necesidad médica evidente y el beneficio supere el riesgo. Si se utiliza, TRIKAFTA debe administrarse con precaución en dosis reducidas (ver la tabla 9) [ver *Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*]. Se requiere un estrecho control de las pruebas de función hepática [ver *Advertencias y precauciones y Reacciones adversas*].

TRIKAFTA no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh), pero se prevé que la exposición sea más alta que en los pacientes con disfunción hepática moderada. TRIKAFTA no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave [ver *Advertencias y precauciones, Reacciones adversas, Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

Tabla 9: Posología recomendada para el uso de TRIKAFTA en pacientes con disfunción hepática		
Leve (clase A de Child-Pugh)	Moderada (clase B de Child-Pugh)	Grave (clase C de Child-Pugh)
Sin ajuste posológico	<p>El uso de TRIKAFTA debe plantearse únicamente cuando exista una necesidad médica evidente y el beneficio supere el riesgo.</p> <p>Si se utiliza, TRIKAFTA debe administrarse con precaución en dosis reducidas, de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Día 1: tomar dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor por la mañana. • Día 2: tomar un solo comprimido de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor por la mañana. • Continuar alternando la administración del día 1 y el día 2 en lo sucesivo. • No debe tomarse la dosis vespertina del comprimido de ivacaftor. 	No debe utilizarse

Ajuste posológico para pacientes que toman fármacos inhibidores de CYP3A

La tabla 10 describe las modificaciones posológicas recomendadas para TRIKAFTA cuando se coadministra con inhibidores de CYP3A potentes (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina) o moderados (p. ej., fluconazol, eritromicina). Se deben evitar las comidas o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con TRIKAFTA [ver Advertencias y precauciones, Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica].

Tabla 10: Ajuste posológico para el uso concomitante de TRIKAFTA con inhibidores moderados y potentes de CYP3A				
Inhibidores moderados de CYP3A				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
Dosis matutina	Dos comprimidos de elextacaftor/tezacaftor/ivacaftor	Un solo comprimido de ivacaftor	Dos comprimidos de elextacaftor/tezacaftor/ivacaftor	Un solo comprimido de ivacaftor
Dosis vespertina[^]	Sin dosis			
* Continuar administrando dos comprimidos de elextacaftor/tezacaftor/ivacaftor y un solo comprimido de ivacaftor en días alternados. [^] No debe tomarse la dosis vespertina de ivacaftor.				
Inhibidores potentes de CYP3A				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4[#]
Dosis matutina	Dos comprimidos de elextacaftor/tezacaftor/ivacaftor or	Sin dosis	Sin dosis	Dos comprimidos de elextacaftor/tezacaftor/ivacaftor
Dosis vespertina[^]	Sin dosis			
[#] Continuar administrando dos comprimidos de elextacaftor/tezacaftor/ivacaftor dos veces por semana, a intervalos de aproximadamente 3 o 4 días. [^] No debe tomarse la dosis vespertina del comprimido de ivacaftor.				

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Transaminasas elevadas y lesión hepática

Se ha notificado un caso de insuficiencia hepática que requirió trasplante en un paciente con cirrosis e hipertensión portal mientras recibía TRIKAFTA. Se debe evitar el uso de TRIKAFTA en pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente (p. ej., evidenciada por cirrosis, hipertensión portal,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

ascitis, encefalopatía hepática), salvo que los beneficios previstos superen los riesgos. Si se utiliza en estos pacientes, se los debe mantener bajo estrecha supervisión luego de iniciar el tratamiento [*ver Posología y administración, Reacciones adversas, Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

Se han observado aumentos aislados en los valores de transaminasas o bilirrubina en los pacientes con FQ tratados con TRIKAFTA. En algunos casos, los aumentos de transaminasas han estado asociados con aumentos concomitantes en la bilirrubina total y/o el índice internacional normalizado (INR), y han ocasionado que algunos pacientes fueran hospitalizados para una intervención, incluso pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática preexistente.

Se recomiendan evaluaciones de las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) para todos los pacientes antes iniciar el uso de TRIKAFTA, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y una vez por año en lo sucesivo. En caso de aumentos significativos en las pruebas de función hepática, p. ej., ALT o AST $>5 \times$ el límite superior de la normalidad (LSN), o ALT o AST $>3 \times$ LSN con bilirrubina $>2 \times$ LSN, debe interrumpirse la administración y se deben supervisar estrechamente las pruebas de laboratorio hasta que se resuelvan las anomalías.. Una vez que remita el aumento de las pruebas de función hepática, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento. Para los pacientes con antecedentes de enfermedad hepatobiliar o elevaciones en las pruebas de función hepática, debe considerarse un control más frecuente [*ver Posología y administración, Reacciones adversas, Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

Uso concomitante con inductores de CYP3A

La exposición al ivacaftor disminuye significativamente, y se espera que las exposiciones al elexacaftor y al tezacaftor disminuyan por el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A, lo que puede mermar la eficacia terapéutica de TRIKAFTA. Por lo tanto, no se recomienda coadministrar con inductores potentes de CYP3A [*ver Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica*].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Uso concomitante con inhibidores de CYP3A**

La exposición al elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor se incrementa cuando se coadministra con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Por lo tanto, debe reducirse la dosis de TRIKAFTA cuando se use de forma concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A [*ver Posología y administración, Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica*].

Cataratas

Se han informado casos de opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos tratados con esquemas que contienen ivacaftor. Si bien algunos de los casos presentaban otros factores de riesgo (como uso de corticoesteroides, exposición a radiación), no es posible descartar un posible riesgo atribuible al tratamiento con ivacaftor. Se recomiendan exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inicien el tratamiento con TRIKAFTA [*ver Uso en poblaciones específicas*].

Embarazo*Resumen del riesgo*

Los datos en seres humanos, obtenidos de ensayos clínicos sobre el uso de TRIKAFTA o sus componentes individuales (elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor) en mujeres embarazadas, son limitados e incompletos como para informar un riesgo asociado con el fármaco. Si bien no hay estudios de reproducción en animales con la administración concomitante de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, se llevaron a cabo estudios sobre el rendimiento reproductor y el desarrollo separados con cada principio activo de TRIKAFTA en ratas y conejas preñadas.

En los estudios sobre el desarrollo embriofetal (DEF) en animales, la administración oral de elexacaftor a las ratas y conejas preñadas durante la organogénesis demostró la ausencia de teratogenicidad o efectos adversos en el desarrollo al administrar dosis que producían exposiciones maternas aproximadamente hasta 2 veces mayores que la exposición con la dosis humana máxima recomendada (DHMR) en las ratas y 4 mayores que la DHMR en las conejas [según la suma de las AUC del elexacaftor y su metabolito (para las ratas) y el AUC del elexacaftor (para las conejas)]. La administración oral de tezacaftor a las ratas y conejas preñadas durante la organogénesis demostró la ausencia de teratogenicidad o efectos adversos en el desarrollo al administrar dosis que producían exposiciones maternas aproximadamente hasta 3 veces mayores que la exposición con la DHMR en ratas y 0,2 veces mayores que la DHMR en las conejas (según la suma de las AUC del tezacaftor y del M1-TEZ). La administración oral de ivacaftor a las

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

ratas y conejas preñadas durante la organogénesis demostró la ausencia de teratogenicidad o efectos adversos en el desarrollo al administrar dosis que producían exposiciones maternas aproximadamente hasta 5 y 14 veces mayores que la exposición con la DHMR, respectivamente [según la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos (para las ratas) y el AUC del ivacaftor (para las conejas)]. No se observaron efectos adversos en el desarrollo tras la administración oral de elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor a ratas preñadas desde el período de organogénesis hasta el período de lactancia al administrar dosis que producían exposiciones maternas aproximadamente 1 vez, aproximadamente 1 vez y 3 veces mayores que las exposiciones con la DHMR, respectivamente [según la suma de las AUC del fármaco original y su(s) metabolito(s)] (*ver Datos*).

Se desconoce el riesgo prevalente de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población destinataria de la indicación. En la población general estadounidense, el riesgo prevalente estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en los embarazos clínicamente confirmados es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos***Datos en animales*****Elexacaftor**

En un estudio de DEF en ratas preñadas que fueron tratadas durante el período de organogénesis entre los días 6-17 de gestación, el elexacaftor no fue teratogénico y tampoco afectó la supervivencia fetal tras exposiciones hasta 9 veces mayores que la DHMR (según la suma de las AUC del elexacaftor y su metabolito en dosis maternas de hasta 40 mg/kg/día). Se observaron pesos corporales medios más bajos en los fetos al administrar dosis ≥ 25 mg/kg/día que producían exposiciones maternas ≥ 4 veces mayores que la DHMR. En un estudio de DEF en conejas preñadas que fueron tratadas durante el período de organogénesis entre los días 7-20 de gestación, el elexacaftor no fue teratogénico tras exposiciones hasta 4 veces mayores que la DHMR (según las AUC del elexacaftor en dosis maternas de hasta 125 mg/kg/día). En un estudio sobre el desarrollo pre- y posnatal (DPPN) en ratas preñadas que fueron tratadas desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia, el elexacaftor no ocasionó defectos del desarrollo en las crías al administrar dosis maternas de hasta 10 mg/kg/día (dosis aproximadamente 1 vez mayores que la DHMR según la suma de las AUC del elexacaftor y su metabolito). Se observó transferencia placentaria del elexacaftor en las ratas preñadas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

<60 ml/min/1,73 m²). Se debe usar con precaución en los pacientes con disfunción renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal [*ver Farmacología clínica*].

Insuficiencia hepática

No se recomiendan modificaciones posológicas para los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). En un estudio clínico de 11 sujetos con disfunción hepática moderada, un sujeto desarrolló aumentos de bilirrubina total y directa >2 × LSN, y un segundo sujeto desarrolló aumento de bilirrubina directa >4,5 × LSN. El uso de TRIKAFTA en pacientes con disfunción hepática moderada debe plantearse únicamente cuando exista una necesidad médica evidente y el beneficio supere el riesgo. Si se utiliza en pacientes con disfunción hepática moderada, TRIKAFTA debe administrarse con precaución en dosis reducidas (ver la tabla 9). Se requiere un estrecho control de las pruebas de función hepática en los pacientes con disfunción hepática leve y moderada. TRIKAFTA no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh), pero se prevé que la exposición sea más alta que en los pacientes con disfunción hepática moderada. TRIKAFTA no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave [*ver Posología y administración, Advertencias y precauciones, Reacciones adversas y Farmacología clínica*].

Pacientes con disfunción pulmonar grave

El ensayo 1 incluyó un total de 18 pacientes con ppVEF₁ <40 en la situación basal que recibieron TRIKAFTA. La seguridad y la eficacia en este subgrupo fueron semejantes a las observadas en la población general.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se llevaron a cabo estudios sobre carcinogenicidad, mutagenicidad o deterioro de la fertilidad con la combinación de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor; sin embargo, a continuación se describen los estudios del elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor efectuados por separado.

Elexacaftor

En un estudio de 6 meses en ratones transgénicos Tg.rasH2, no se detectó evidencia de tumorigenicidad al administrar la dosis más elevada que se evaluó: 50 mg/kg/día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

El elexacaftor fue negativo para la genotoxicidad en los siguientes ensayos: prueba de Ames para mutación genética bacteriana, ensayo de micronúcleos de células mamíferas *in vitro* en células TK6 y prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

El elexacaftor no ocasionó toxicidad en el aparato reproductor de las ratas macho tratadas con 55 mg/kg/día y las ratas hembra tratadas con 25 mg/kg/día, que son dosis equivalentes a aproximadamente 6 veces y 4 veces la DHMR, respectivamente (según la suma de las AUC del elexacaftor y su metabolito). El elexacaftor no ocasionó toxicidad embrionaria al administrar 35 mg/kg/día, que fue la dosis más elevada que se evaluó y que equivalente a aproximadamente 7 veces la DHMR (según la suma de las AUC del elexacaftor y su metabolito). Se observó una merma en la fertilidad de machos y hembras, la copulación de los machos y los índices de concepción de las hembras al administrar 75 mg/kg/día a los machos y 35 mg/kg/día a las hembras, que son dosis equivalentes a aproximadamente 6 veces y 7 veces la DHMR, respectivamente (según la suma de las AUC del elexacaftor y su metabolito).

Tezacaftor

Se llevaron a cabo 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 del tezacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad causada por el tezacaftor en las ratas macho y hembra al administrar dosis orales de hasta 50 y 75 mg/kg/día (dosis aproximadamente 1 y 2 veces mayores que la DHMR según la suma de las AUC del tezacaftor y sus metabolitos en machos y hembras, respectivamente). No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones transgénicos Tg.rasH2 de ambos sexos al administrar dosis de tezacaftor de hasta 500 mg/kg/día.

El tezacaftor fue negativo para la genotoxicidad en los siguientes ensayos: prueba de Ames para mutación genética bacteriana, ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de ovario de hámster chino y prueba de micronúcleos de ratón *in vivo*.

No hubo efectos en la fertilidad masculina o femenina ni en las primeras etapas del desarrollo embrionario de las ratas al administrar dosis orales de tezacaftor de hasta 100 mg/kg/día (dosis aproximadamente 3 veces mayores que la DHMR según la suma de las AUC del tezacaftor y del M1-TEZ).

Tabla 11: Reacciones adversas medicamentosas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con TRIKAFTA y con una frecuencia ≥ 1 % que con el placebo en el ensayo 1		
Reacciones adversas medicamentosas (término preferente)	TRIKAFTA N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)
Cefalea	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)
Erupciones ^c	21 (10)	10 (5)
Aumento de alanina-aminotransferasa	20 (10)	7 (3)
Congestión nasal	19 (9)	15 (7)
Aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre	19 (9)	9 (4)
Aumento de 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 bilirrubinemia	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 y dolor abdominal inferior. ^c Incluye: erupción cutánea, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción maculosa, erupción prurítica.		

Las reacciones adversas adicionales que se produjeron en pacientes tratados con TRIKAFTA con una frecuencia de 2 a <5 % y con una frecuencia ≥ 1 % que con el placebo incluyen las siguientes: flatulencia, distensión abdominal, conjuntivitis, faringitis, infección de las vías respiratorias, amigdalitis, infección de las vías urinarias, aumento de proteína C-reactiva, hipoglucemia, mareos, dismenorrea, acné, eccema y prurito.

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

Eventos de erupción cutánea

En el ensayo 1, la incidencia global de eventos de erupción cutánea fue del 10 % en los pacientes tratados con TRIKAFTA y del 5 % en los pacientes tratados con placebo (ver la tabla 11). La incidencia de eventos de erupción cutánea fue más alta en las mujeres tratadas con TRIKAFTA (16 %) que en los hombres tratados con TRIKAFTA (5 %).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Es posible que los anticonceptivos hormonales hayan contribuido a la aparición de las erupciones cutáneas. Para las pacientes que toman anticonceptivos hormonales y que desarrollan erupción cutánea, se debe considerar la interrupción del uso de TRIKAFTA con anticonceptivos hormonales. Tras la resolución de la erupción cutánea, debe considerarse reanudar el uso de TRIKAFTA sin los anticonceptivos hormonales. Si la erupción no reaparece, puede plantearse reanudar el uso de los anticonceptivos hormonales.

Anomalías en las pruebas de laboratorio y los signos vitales*Elevaciones en las pruebas de función hepática*

En el ensayo 1, la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) >8 , >5 o $>3 \times$ LSN fue del 1 %, 2 % y 8 % en los pacientes tratados con TRIKAFTA, y del 1 %, 1 % y 5 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de reacciones adversas de aumentos de transaminasas (AST y/o ALT) fue del 11 % en los pacientes tratados con TRIKAFTA y del 4 % en los pacientes tratados con placebo.

En el ensayo 1, la incidencia de aumentos máximo de bilirrubina total $>2 \times$ LSN fue del 4 % en los pacientes tratados con TRIKAFTA y del <1 % en los pacientes tratados con placebo. Se produjeron aumentos máximos de bilirrubina indirecta y directa $>1,5 \times$ LSN en el 11 % y 3 % de los pacientes tratados con TRIKAFTA, respectivamente. Ninguno de los pacientes tratados con TRIKAFTA desarrolló un aumento máximo de bilirrubina directa $>2 \times$ LSN.

Durante el ensayo 3, en pacientes de 6 a menos de 12 años de edad, la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) >8 , >5 y $>3 \times$ LSN fue del 0 %, 1,5 % y 10,6 %, respectivamente. Ninguno de los pacientes tratados con TRIKAFTA presentó un aumento de transaminasas $>3 \times$ LSN asociado con valores elevados de bilirrubina total $>2 \times$ LSN ni suspendió el tratamiento debido a aumentos de transaminasas.

Aumento de la creatina-fosfoquinasa

En el ensayo 1, la incidencia de aumentos máximos de creatina-fosfoquinasa $>5 \times$ LSN fue del 10 % en los pacientes tratados con TRIKAFTA y del 5 % en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes tratados con TRIKAFTA con un aumento de creatina-fosfoquinasa $>5 \times$ LSN, el 14 % (3/21) requirió la interrupción del tratamiento y ninguno suspendió el tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Inductores de CYP3A**

El elexacaftor, el tezacaftor y el ivacaftor son sustratos de CYP3A (el ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A). El uso concomitante de inductores de CYP3A puede ocasionar una reducción en las exposiciones y, en consecuencia, reducir la eficacia de TRIKAFTA. La coadministración de ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, redujo significativamente el área bajo la curva (AUC) del ivacaftor en un 89 %. Se prevé que las exposiciones al elexacaftor y al tezacaftor se reduzcan durante la coadministración con inductores potentes de CYP3A. Por lo tanto, no se recomienda coadministrar TRIKAFTA con inductores potentes de CYP3A [ver *Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*].

Los ejemplos de inductores potentes de CYP3A incluyen:

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

Inhibidores de CYP3A

La coadministración con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, incrementó el AUC del elexacaftor 2,8 veces y el AUC del tezacaftor de 4,0 a 4,5 veces. Cuando se coadministró con itraconazol y ketoconazol, el AUC del ivacaftor se incrementó 15,6 veces y 8,5 veces, respectivamente. Debe reducirse la dosis de TRIKAFTA cuando se coadministre con inhibidores potentes de CYP3A [ver *Posología y administración, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*].

Los ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A incluyen:

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

Las simulaciones indicaron que la coadministración con inhibidores moderados de CYP3A puede incrementar el AUC del elexacaftor y del tezacaftor aproximadamente de 1,9 a 2,3 veces y 2,1 veces, respectivamente. La coadministración de fluconazol incrementó el AUC del ivacaftor 2,9 veces. Debe reducirse la dosis de TRIKAFTA cuando se coadministre con inhibidores moderados de CYP3A [ver *Posología y administración, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica*].

Los ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A incluyen:

- fluconazol
- eritromicina

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La coadministración de TRIKAFTA con jugo de pomelo, que contiene uno o más componentes que ejercen una inhibición moderada de CYP3A, puede incrementar la exposición al elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor; por lo tanto, se deben evitar las comidas o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con TRIKAFTA [*ver Posología y administración*].

Ciprofloxacino

El ciprofloxacino no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición al tezacaftor o al ivacaftor, y no se prevé que afecte la exposición al elexacaftor. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis durante la administración concomitante de TRIKAFTA con ciprofloxacino [*ver Farmacología clínica*].

Posibilidad de que elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor afecte a otros fármacos**Sustratos de CYP2C9**

El ivacaftor puede inhibir la CYP2C9; por lo tanto, se recomienda controlar el índice internacional normalizado (INR) durante la coadministración de TRIKAFTA con warfarina. Otros medicamentos cuya exposición puede incrementarse a causa de TRIKAFTA incluyen glimepirida y glipizida; estos medicamentos se deben utilizar con precaución [*ver Farmacología clínica*].

Transportadores

La coadministración de ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor con digoxina, un sustrato sensible de la glicoproteína P (P-gp), incrementó el AUC de la digoxina 1,3 veces, lo que concuerda con una inhibición débil de la P-gp ejercida por el ivacaftor. La administración de TRIKAFTA puede incrementar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos sensibles de la P-gp, lo que puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Cuando se use de forma concomitante con digoxina u otros sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho, como ciclosporina, everólimus, sirólimus y tacrólimus, se debe tener precaución y mantener una supervisión adecuada [*ver Farmacología clínica*].

El elexacaftor y el M23-ELX inhiben la captación mediada por OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. La coadministración de TRIKAFTA puede incrementar las exposiciones a los medicamentos que son sustratos de estos transportadores, como las estatinas, glibenclamida, nateglinida y repaglinida. Cuando se use de forma concomitante con sustratos de OATP1B1 u OATP1B3, se debe tener precaución y mantener una supervisión adecuada

[ver Farmacología clínica]. La bilirrubina es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3.

Anticonceptivos hormonales

Se ha estudiado la administración de TRIKAFTA con etinilestradiol/levonorgestrel, y se determinó que no tiene ningún efecto clínicamente relevante en las exposiciones al anticonceptivo oral. No se prevé que TRIKAFTA afecte la eficacia de los anticonceptivos orales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a xxxx (*completar con la información local de contacto*)

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de TRIKAFTA. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas complementarias generales, que incluyen el control de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano.

CONSERVACIÓN:

Conservar a no más de 25 °C.

No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIÓN:

TRIKAFTA se presenta en forma de blísteres coenvasados, sellados en tarjetas blíster impresas, que contienen los comprimidos combinados en dosis fijas de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor junto con los comprimidos de ivacaftor. Cuatro de estas tarjetas blíster se colocan en una caja externa impresa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Los comprimidos con 100 mg de elexacaftor, 50 mg de tezacaftor y 75 mg de ivacaftor se presentan en forma de comprimidos oblongos de color naranja; cada uno contiene 100 mg de elexacaftor, 50 mg de tezacaftor y 75 mg de ivacaftor. Cada comprimido tiene grabada la inscripción “T100” sobre un lado y es liso del otro lado. Los comprimidos con 150 mg de ivacaftor se presentan en forma de comprimidos recubierto, oblongo, de color celeste; cada uno contiene 150 mg de ivacaftor. Cada comprimido tiene impreso los caracteres “V 150” en tinta negra sobre un lado y es liso del otro lado.

Presentación de TRIKAFTA:

Envase con X comprimidos

(X tarjetas blíster, cada una con X comprimidos de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, y X comprimidos de ivacaftor)

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Se debe recomendar a los pacientes que lean el Folleto de Información al Paciente”.

Transaminasas elevadas y lesión hepática

Informe a los pacientes que se ha notificado un caso de insuficiencia hepática que requirió trasplante en un paciente con cirrosis e hipertensión portal mientras recibía TRIKAFTA. Se debe evitar el uso de TRIKAFTA en pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente (p. ej., cirrosis, hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática), salvo que los beneficios previstos superen los riesgos. Si se utiliza en estos pacientes, se los debe mantener bajo estrecha supervisión luego de iniciar el tratamiento [*ver Posología y administración, Advertencias y precauciones, Reacciones adversas, Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

Informe a los pacientes que se han producido aumentos aislados en los valores de transaminasas o bilirrubina en los pacientes tratados con TRIKAFTA. En algunos casos, los aumentos de transaminasas han estado asociados con aumentos concomitantes en la bilirrubina total y/o el INR, y han ocasionado que algunos pacientes fueran hospitalizados para una intervención, incluso pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática preexistente. Deben evaluarse las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el uso de TRIKAFTA, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y una vez por año en lo sucesivo. Debe considerarse un control más frecuente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepatobiliar o elevaciones en las pruebas de función hepática

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

[ver Posología y administración, Advertencias y precauciones, Reacciones adversas, Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica].

Interacciones medicamentosas con inductores e inhibidores de CYP3A

Se debe solicitar a los pacientes que informen todos los medicamentos que utilizan, incluso cualquier suplemento herbario o vitamina. No se recomienda coadministrar TRIKAFTA con inductores potentes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de san Juan), ya que pueden mermar la eficacia de TRIKAFTA. Se recomienda reducir la dosis a dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor dos veces por semana, administrados a intervalos de aproximadamente 3 o 4 días, cuando se coadministre con inhibidores potentes de CYP3A, como el ketoconazol. Recomiende al paciente que no tome la dosis vespertina de ivacaftor. Se recomienda reducir la dosis a dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor y un solo comprimido de ivacaftor, administrados en días alternados, cuando se coadministre con inhibidores moderados de CYP3A, como el fluconazol. Recomiende al paciente que no tome la dosis vespertina de ivacaftor. Se deben evitar las comidas o bebidas que contengan pomelo *[ver Posología y administración, Advertencias y precauciones, Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica].*

Uso en pacientes con disfunción hepática

No se recomienda un ajuste posológico para los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh, puntuación 5-6). Consulte la tabla 9. Se requiere un estrecho control de las pruebas de función hepática.

No se recomienda el tratamiento en pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh, puntuación 7-9). El uso de TRIKAFTA en pacientes con disfunción hepática moderada debe plantearse únicamente cuando exista una necesidad médica evidente y el beneficio supere el riesgo. Si se utiliza en pacientes con disfunción hepática moderada, TRIKAFTA debe administrarse con precaución en dosis reducidas (ver la tabla 9). Se requiere un estrecho control de las pruebas de función hepática.

TRIKAFTA no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh, puntuación 10-15), pero se prevé que la exposición sea más alta que en los pacientes con disfunción hepática moderada. TRIKAFTA no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave. Se debe averiguar y/o evaluar si los pacientes tienen disfunción hepática *[ver Posología y administración, Advertencias y precauciones, Reacciones adversas, Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica].*

Cataratas

Informe a los pacientes que se han observado anomalías del cristalino (cataratas) en algunos niños y adolescentes que recibieron esquemas que contenían ivacaftor. Deben efectuarse exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inicien el tratamiento con TRIKAFTA *[ver Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas]*.

Administración

Informe a los pacientes que TRIKAFTA se absorbe mejor en el cuerpo cuando se toma con alimentos que contienen grasas. Una dieta típica para la FQ cumple con este requisito. Los ejemplos incluyen huevo, mantequilla, mantequilla de maní, productos lácteos enteros (como leche entera, queso y yogur), etc. *[ver Posología y administración y Farmacología clínica]*.

Los pacientes deben recibir información acerca de cómo proceder en caso de omitir una dosis de los comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor o el comprimido de ivacaftor:

- Si han transcurrido 6 horas o menos desde el horario habitual en que se toma la dosis matutina o la dosis vespertina omitida, se debe indicar a los pacientes que tomen cuanto antes la dosis recetada con alimentos que contengan grasas.
- Si han transcurrido más de 6 horas desde:
 - el horario habitual en que se toma la dosis **matutina**, se debe indicar a los pacientes que tomen la dosis matutina lo antes posible y que **no** tomen la dosis vespertina. Los pacientes deben tomar la próxima dosis matutina programada en el horario habitual.
 - el horario habitual en que se toma la dosis **vespertina**, se debe indicar a los pacientes que **no** tomen la dosis vespertina omitida. Los pacientes deben tomar la próxima dosis matutina programada en el horario habitual.
- Se debe indicar a los pacientes que no tomen la dosis matutina y la dosis vespertina al mismo tiempo.

Se debe aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico si tienen alguna duda.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

REF. RF2036492/23 REG. ISP E-35/23
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRIKAFTA 100/50/75 mg - 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ELABORADO EN: De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

