Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

TRILEXA®
Elexacaftor 100 mg Ivacaftor 75 mg Tezacaftor 50 mg + Ivacaftor 150 mg

Comprimidos recubiertos

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 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.

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 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 ésta 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 Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor

	Elexacaftor	Tezacaftor	Ivacaftor
Información general			
AUC_{ss} (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	• Heces: 87,3 % (principalmente como metabolitos) • Orina: 0,23 %	• Heces: 72% (inalterado o como M2-TEZ) • Orina: 14 % (0,79% inalterado)	• 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] AUC0-24h.
[c] AUC0-12h.
[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-glucoproteína 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; AUC_{ss}: 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 AUCss fue de 147 (36,8) mcg·h/ml 88,8 (21,8) mcg·h/ml y 10,6 (3,35) mcg·h/ml, respectivamente, para Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor, similar a AUCss en pacientes adultos.

Pacientes con insuficiencia renal
La excreción renal de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor es mínima. No se ha estudiado Elexacaftor sólo o en combinación con Tezacaftor e Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal. En base a análisis 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 AUC0-∞ 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 de 6 a 12 años con un peso menor a 30 kg es de un comprimido naranja por la mañana y medio comprimido azul por la noche, separados por aproximadamente 12 horas.
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: • 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.

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.

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 e 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 ser reducida 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.

007749-0222 (1)

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/IVA150 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 (0939; 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_{max}
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 espontaneo 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 ^{14}C-Elexacaftor administrado a ratas madres durante la lactancia 6 a 10 días después del parto. La exposición de ^{14}C-Elexacaftor en la leche fue de aproximadamente 0,4 veces el valor observado en el plasma (en base al AUC_{0-72hs}).
Tezacaftor
Se demostró la eliminación a través de la leche materna de Tezacaftor en ratas después de una sola dosis oral (30 mg/kg) de ^{14}C-Tezacaftor administrado a ratas madres durante la lactancia 6 a 10 días después del parto. La exposición de ^{14}C-Tezacaftor en la leche fue aproximadamente 3 veces mayor que en el plasma (en base al AUC_{0-72hs}).
Ivacaftor
Se demostró la eliminación a través de la leche materna de Ivacaftor en ratas después de una sola dosis oral (100 mg/kg) de ^{14}C-Ivacaftor administrado a ratas madres durante la lactancia 9 a 10 días después del parto. La exposición de ^{14}C-Ivacaftor en la leche fue aproximadamente 1,5 veces mayor que en el plasma (en base al AUC_{0-24hs}).
Poblaciones especiales
Empleo en población pediátrica
Se ha establecido la seguridad y eficacia de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor para el tratamiento de la FQ en pacientes pediátricos de 6 a 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 CFTR 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 m^2) o moderada (eGFR 30 a <60 ml/min/1,73 m^2). Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) 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 (Çhild-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% vs 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 fosfocinasa 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, $ppVEF_1$ 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
Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos naranjas de la combinación Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y 30 comprimidos recubiertos azules de Ivacaftor.

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

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: Vicrofer S.A.U., Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

007749-0222 (2)