

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar TRIKAFTA de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de TRIKAFTA.

TRIKAFTA® (comprimidos de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor; comprimidos de ivacaftor), envasados conjuntamente para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2019

INDICACIONES Y USO

TRIKAFTA es una combinación de ivacaftor, un potenciador del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), tezacaftor y elexacaftor indicada para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 12 años o más, que tienen al menos una mutación *F508del* en el gen *CFTR*. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar una prueba de mutación del gen de la FQ aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) para confirmar la presencia de al menos una mutación *F508del*. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más:
 - Dosis de la mañana: dos comprimidos de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg
 - Dosis de la noche: un comprimido de ivacaftor 150 mg
 - La dosis de la mañana y de la noche se deben tomar con una diferencia de aproximadamente 12 horas con alimentos con contenido graso. (2.1, 12.3)
- No debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada, a menos que el beneficio supere el riesgo. Reduzca la dosis si se usa en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Las pruebas de la función hepática deben monitorearse atentamente. (2.2, 5.1, 8.7, 12.3)
- Reduzca la dosis cuando se coadministre con fármacos que sean inhibidores moderados o potentes de la CYP3A. (2.3, 5.3, 7.2, 12.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos: combinación de dosis fija que contiene elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg.
- Envasados conjuntamente con:
- Comprimidos: ivacaftor 150 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Niveles elevados en las pruebas de la función hepática (ALT, AST o bilirrubina): se deben evaluar las pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar la administración de TRIKAFTA, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, luego, anualmente. En los pacientes con antecedentes de enfermedad hepatobiliar o elevaciones en las pruebas de la función hepática, debe considerarse un monitoreo más frecuente. Debe interrumpirse la dosificación en pacientes con ALT o AST >5 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN), o ALT o AST >3 veces el ULN con bilirrubina >2 veces el ULN. Una vez que se resuelvan las elevaciones de las transaminasas, deben considerarse los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento. (5.1, 6)
- Uso con inductores de la CYP3A: el uso concomitante con inductores potentes de la CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) disminuye significativamente la exposición de ivacaftor, y se espera que disminuya la exposición de elexacaftor y tezacaftor, lo cual puede reducir la eficacia de TRIKAFTA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración. (5.2, 7.1, 12.3)
- Cataratas: se informaron casos de cataratas/opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos tratados con regímenes que contenían ivacaftor. Se recomienda realizar exámenes al inicio y de seguimiento en los pacientes pediátricos que comiencen el tratamiento con TRIKAFTA. (5.4, 8.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas al fármaco más frecuentes a TRIKAFTA (que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes y con una frecuencia mayor que con el placebo en $\geq 1\%$) fueron dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, dolor abdominal, diarrea, erupción, aumento de la alanina aminotransferasa, congestión nasal, aumento de la creatina fosfocinasa en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa, rinitis, influenza, sinusitis y aumento de la bilirrubina en sangre. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Vertex Pharmaceuticals Incorporated al 1-877-634-8789 o con la FDA al 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inductores potentes de la CYP3A: se debe evitar la coadministración. (5.2, 7.1, 12.3)
- Inhibidores potentes o moderados de la CYP3A: cuando se coadministran, debe reducirse la dosificación de TRIKAFTA. Evite los alimentos y las bebidas que contengan toronja (pomelo). (2.3, 5.3, 7.2, 12.3)

Consulte la sección 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 1/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información de dosificación en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más
- 2.2 Ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática
- 2.3 Ajuste de dosis para pacientes que toman fármacos inhibidores de la CYP3A

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Elevaciones en las pruebas de la función hepática
- 5.2 Uso concomitante con inductores de la CYP3A
- 5.3 Uso concomitante con inhibidores de la CYP3A
- 5.4 Cataratas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inductores de la CYP3A
- 7.2 Inhibidores de la CYP3A
- 7.3 Ciprofloxacina
- 7.4 Sustratos de la CYP2C9
- 7.5 Transportadores
- 7.6 Anticonceptivos hormonales

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática
- 8.8 Pacientes con disfunción pulmonar grave

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Ensayo 1
- 14.2 Ensayo 2

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

TRIKAFTA está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 12 años o más, que tienen al menos una mutación *F508del* en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*).

Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar una prueba de mutación del gen de la FQ aprobada por la FDA para confirmar la presencia de al menos una mutación *F508del*.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de dosificación en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más

La dosis recomendada es de dos comprimidos (cada uno con elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg) administrados por la mañana y un comprimido de ivacaftor (con ivacaftor 150 mg) administrado por la noche, con una diferencia de aproximadamente 12 horas. TRIKAFTA es para uso oral. Se debe indicar a los pacientes que traguen los comprimidos enteros. TRIKAFTA debe tomarse con alimentos con contenido graso. Algunos ejemplos de comidas o refrigerios que contienen grasa son aquellos preparados con mantequilla o aceites, o aquellos que contienen huevos, quesos, nueces, leche entera o carnes [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

Si han transcurrido 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 han transcurrido 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 próxima 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 próxima dosis programada de la mañana debe tomarse a la hora habitual.

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

2.2 Ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática

TRIKAFTA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir tratamiento con TRIKAFTA. No se recomienda el uso de TRIKAFTA en pacientes con insuficiencia hepática moderada, a menos que el beneficio supere el riesgo. Si se usa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, TRIKAFTA debe usarse con precaución y con una dosis reducida (consulte la Tabla 1). Las pruebas de la función hepática deben monitorearse atentamente [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

No se recomienda un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.7)*, *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

	Leve (clase A de Child-Pugh)	Moderada (clase B de Child-Pugh)*	Grave (clase C de Child-Pugh)
Mañana	Ningún ajuste de dosis	Dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	No debe usarse
Noche	Ningún ajuste de dosis	Ninguna dosis de ivacaftor	No debe usarse

* Uso no recomendado, a menos que el beneficio supere el riesgo

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

La Tabla 2 describe la modificación de dosis recomendada para TRIKAFTA cuando se coadministra con inhibidores potentes (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina) o moderados (p. ej., fluconazol, eritromicina) de la CYP3A. Evite los alimentos y las bebidas que contengan toronja (pomelo) durante el tratamiento con TRIKAFTA [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*, *Interacciones farmacológicas (7.2)*, *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

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 administrando la dosis con 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 administrando la dosis con 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.				

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

TRIKAFTA es un envase conjunto de comprimidos combinados de dosis fija, que contienen elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg, y comprimidos de ivacaftor 150 mg. Los comprimidos de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor son de color anaranjado, con forma de cápsula y tienen grabado "T100" de un lado y el otro lado liso. Los comprimidos de ivacaftor son de color celeste, con forma de cápsula y tienen impreso "V 150" en tinta negra de un lado y el otro lado liso.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Elevaciones en las pruebas de la función hepática

Se han observado niveles elevados de las transaminasas en pacientes con FQ tratados con TRIKAFTA. También se han observado elevaciones de la bilirrubina con el tratamiento de TRIKAFTA. Se recomienda evaluar las pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) en todos los pacientes antes de comenzar la administración de TRIKAFTA, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, luego, anualmente. Para los pacientes con antecedentes de enfermedad hepatoiliar o elevaciones en las pruebas de la función hepática, debe considerarse un monitoreo más frecuente. En el caso de elevaciones significativas en las pruebas de la función hepática, p. ej., ALT o AST >5 veces el límite superior de lo normal (ULN), o ALT o AST >3 veces el ULN con bilirrubina >2 veces el ULN, se debe interrumpir la dosificación y hacer un seguimiento de cerca de los análisis de laboratorio hasta que las anomalías se resuelvan. Una vez que se resuelvan las elevaciones en las pruebas de la función hepática, deben considerarse los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento [consulte Reacciones adversas (6.1)].

5.2 Uso concomitante con inductores de la CYP3A

La exposición a ivacaftor disminuye significativamente, y se espera que la exposición a elexacaftor y tezacaftor disminuya con el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A, que pueden reducir la eficacia terapéutica de TRIKAFTA. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración con inductores potentes de la CYP3A [consulte Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para el paciente (17)].

5.3 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, debe reducirse la dosis de TRIKAFTA cuando se usa de forma concomitante con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A [consulte Dosificación y administración (2.3), Interacciones farmacológicas (7.2), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para el paciente (17)].

5.4 Cataratas

Se informaron casos de opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos tratados con regímenes que contenían ivacaftor. Aunque había otros factores de riesgo presentes en algunos casos (como el uso de corticosteroides, exposición a radiación), no se puede descartar un posible riesgo atribuible al tratamiento con ivacaftor. Se recomienda realizar exámenes oftalmológicos al inicio y de seguimiento en pacientes pediátricos que comienzan el tratamiento con TRIKAFTA [consulte Uso en poblaciones específicas (8.4) e Información de asesoramiento para el paciente (17)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Elevaciones en las pruebas de la función hepática [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad de TRIKAFTA se basa en los datos de 510 pacientes con FQ de dos ensayos de fase 3, doble ciego, controlados, con tratamientos de 24 semanas y 4 semanas de duración (ensayos 1 y 2). Los pacientes elegibles también podían participar en un estudio abierto de extensión de seguridad (hasta 96 semanas de TRIKAFTA). En los dos ensayos de fase 3 controlados, un total de 257 pacientes de 12 años o más recibieron al menos una dosis de TRIKAFTA.

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

Las reacciones adversas graves que ocurrieron con más frecuencia en los pacientes tratados con TRIKAFTA en comparación con el placebo fueron erupción (1 % frente a <1 %) e influenza (1 % frente a 0). No hubo muertes en los ensayos 1 y 2.

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en ≥5 % de los pacientes tratados con TRIKAFTA y con una frecuencia mayor que con el placebo en ≥1 % en el ensayo de fase 3, controlado con placebo, de grupos paralelos que duró 24 semanas (ensayo 1).

Tabla 3: Incidencia de reacciones adversas al fármaco en ≥5 % de los pacientes tratados con TRIKAFTA y con una frecuencia mayor que con el placebo en ≥1 %		
Reacciones adversas al fármaco (Término preferido)	TRIKAFTA 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.		

Otras reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes tratados con TRIKAFTA con una frecuencia de 2 a <5 % y con mayor frecuencia que con el 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, eccema y prurito.

Eventos de erupción

En el ensayo 1, la incidencia general de eventos de erupción fue del 10 % en los pacientes tratados con TRIKAFTA y del 5 % en pacientes tratados con placebo (consulte la Tabla 3). La incidencia de los eventos de erupción fue más alta en las pacientes mujeres tratadas con TRIKAFTA (16 %) que en los pacientes hombres tratados con TRIKAFTA (5 %).

Los anticonceptivos hormonales pueden relacionarse con la presencia de erupción. En el caso de las pacientes que toman anticonceptivos hormonales y presentan erupción, se debe considerar la posibilidad de interrumpir TRIKAFTA y los anticonceptivos hormonales. Una vez que se resuelva la erupción, debe considerarse reanudar la administración de TRIKAFTA sin los anticonceptivos hormonales. Si la erupción no reaparece, se puede considerar la reanudación de los anticonceptivos hormonales.

Anomalías de laboratorio y en los signos vitales

Elevaciones en las pruebas de la función hepática

En el ensayo 1, la incidencia de transaminasas máximas (ALT o AST) >8, >5 o >3 veces el ULN 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 elevaciones de las 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 elevación máxima de la bilirrubina total >2 veces el ULN fue del 4 % en los pacientes tratados con TRIKAFTA y de <1 % en los pacientes tratados con placebo. Las elevaciones máximas de la bilirrubina indirecta y directa >1.5 veces el ULN ocurrieron en el 11 % y el 3 % de los pacientes tratados con TRIKAFTA, respectivamente. Ningún paciente tratado con TRIKAFTA presentó una elevación máxima de la bilirrubina directa >2 veces el ULN.

Aumento de la creatina fosfocinasa

En el ensayo 1, la incidencia de elevación máxima de la creatina fosfocinasa >5 veces el ULN 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 elevación de la creatina fosfocinasa >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 ensayo 1, el aumento máximo desde el inicio en la media de la presión arterial sistólica y diastólica fue 3.5 mmHg y 1.9 mmHg, respectivamente, para los pacientes tratados con TRIKAFTA (inicio: 113 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica) y 0.9 mmHg y 0.5 mmHg, respectivamente, para los pacientes tratados con placebo (inicio: 114 mmHg de sistólica y 70 mmHg de diastólica).

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

Con la excepción de las diferencias en términos de sexo en la erupción, el perfil de seguridad de TRIKAFTA fue, en general, similar en todos los subgrupos de pacientes, incluido el análisis por edad, sexo, porcentaje pronosticado de volumen espiratorio forzado en 1 segundo (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) (ppFEV₁) al inicio, y las regiones geográficas.

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Potencial de otros fármacos de afectar a elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

7.1 Inductores de la CYP3A

El elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor son sustratos de la CYP3A (el ivacaftor es un sustrato sensible de la CYP3A). El uso concomitante de inductores de la CYP3A puede ocasionar una reducción en las exposiciones y, por lo tanto, una reducción en la eficacia de TRIKAFTA. La coadministración de ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de la CYP3A, disminuyó significativamente el área bajo la curva (area under the curve, AUC) del ivacaftor en un 89 %. Se espera que las exposiciones de elexacaftor y tezacaftor disminuyan durante la coadministración con inductores potentes de la CYP3A [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2), *Farmacología clínica* (12.3) e *Información de asesoramiento para el paciente* (17)].

Algunos ejemplos de inductores potentes de la CYP3A incluyen:

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

7.2 Inhibidores de la CYP3A

La coadministración de itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, aumentó el AUC de elexacaftor en 2.8 veces y el AUC de tezacaftor en 4.0 a 4.5 veces. Cuando se coadministró con itraconazol y ketoconazol, el AUC de ivacaftor aumentó en 15.6 veces y 8.5 veces, respectivamente. Se debe reducir la dosificación de TRIKAFTA cuando se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A [consulte *Dosificación y administración* (2.3), *Advertencias y precauciones* (5.3), *Farmacología clínica* (12.3) e *Información de asesoramiento para el paciente* (17)].

Algunos ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A incluyen:

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

Las simulaciones indicaron que la coadministración con inhibidores moderados de la CYP3A puede aumentar el AUC de elexacaftor y tezacaftor en aproximadamente 1.9 a 2.3 veces y 2.1 veces, respectivamente. La coadministración de fluconazol aumentó el AUC de ivacaftor en 2.9 veces. Se debe reducir la dosificación de TRIKAFTA cuando se coadministra con inhibidores moderados de la CYP3A [*consulte Dosificación y administración (2.3), advertencias y precauciones (5.3), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

Algunos ejemplos de inhibidores moderados de la CYP3A incluyen:

- fluconazol;
- eritromicina.

La coadministración de TRIKAFTA con jugo de toronja (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 y las bebidas que contengan toronja (pomelo) durante el tratamiento con TRIKAFTA [*consulte Dosificación y administración (2.3) e Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

7.3 Ciprofloxacina

La ciprofloxacina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición de tezacaftor o ivacaftor, y no se espera que afecte la exposición de elexacaftor. Por lo tanto, no es necesario hacer ningún ajuste de dosis durante la administración concomitante de TRIKAFTA con ciprofloxacina [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Potencial de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor de afectar a otros fármacos

7.4 Sustratos de la CYP2C9

El ivacaftor puede inhibir la CYP2C9; por lo tanto, se recomienda monitorear el índice internacional normalizado (international normalized ratio, INR) durante la coadministración de TRIKAFTA con warfarina. Otros medicamentos que pueden ver aumentada su exposición por TRIKAFTA incluyen glimepirida y glicipizida; estos medicamentos deben usarse con precaución [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.5 Transportadores

La coadministración de ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor con digoxina, un sustrato sensible de la glucoproteína P (P-gp), aumentó el AUC de la digoxina en 1.3 veces, lo que coincide con una débil inhibición de la P-gp por parte del ivacaftor. La administración de TRIKAFTA puede aumentar la exposición sistémica de medicamentos que son sustratos sensibles de la P-gp, lo cual puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Cuando se usa de forma concomitante con digoxina u otros sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho, como ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus, se debe tener precaución y realizar un monitoreo adecuado [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

El elexacaftor y M23-ELX inhiben la captación por parte de OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. La coadministración de TRIKAFTA puede aumentar las exposiciones de medicamentos que son sustratos de estos transportadores, como las estatinas, la gliburida, la nateglinida y la repaglinida. Cuando se usa de forma concomitante con sustratos de OATP1B1 u OATP1B3, se debe tener precaución y realizar un monitoreo adecuado [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. La bilirrubina es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3.

7.6 Anticonceptivos hormonales

Se estudió TRIKAFTA con etinilestradiol/levonorgestrel y se halló que no tenía ningún efecto clínicamente relevante en las exposiciones de los anticonceptivos orales. No se espera que TRIKAFTA tenga un impacto en la eficacia de los anticonceptivos orales.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

Son limitados e incompletos los datos de seres humanos provenientes de ensayos clínicos sobre el uso de TRIKAFTA o sus componentes individuales, elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado al fármaco. Aunque no existen estudios de reproducción en animales con la administración concomitante de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, se llevaron a cabo estudios del desarrollo y la reproducción por separado con cada componente activo de TRIKAFTA en ratas y conejas preñadas.

En los estudios de desarrollo embrionario y fetal (embryo fetal development, EFD) en animales, la administración oral de elexacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró ninguna teratogenicidad ni efectos adversos en el desarrollo con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 2 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) en ratas y 4 veces la MRHD en conejas (en función de la suma de las AUC de elexacaftor y de su metabolito [para las ratas] y del AUC de elexacaftor [para las conejas]). La administración oral de tezacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró ninguna teratogenicidad ni efectos adversos en 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 función de la suma de las AUC de tezacaftor y de M1-TEZ). La administración oral de ivacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró ninguna teratogenicidad ni efectos adversos en el desarrollo con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 5 y 14 veces la exposición a la MRHD, respectivamente (en función de la suma de las AUC de ivacaftor y de sus metabolitos [para las ratas] y del AUC de ivacaftor [para las conejas]). No se observaron efectos adversos en 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 función de la suma de las AUC del fármaco original y del [de los] metabolito[s]) (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos de animales

Elexacaftor

En un estudio de EFD en ratas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días 6 a 17 de gestación, el elexacaftor no fue teratogénico y no afectó la supervivencia fetal en exposiciones de hasta 9 veces la MRHD (en función de la suma del AUC para elexacaftor y su metabolito con dosis maternas de hasta 40 mg/kg/día). Se observaron pesos corporales fetales medios más bajos con dosis de ≥ 25 mg/kg/día, que produjeron exposiciones maternas ≥ 4 veces la MRHD. En un estudio de EFD en conejas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días 7 a 20 de gestación, el elexacaftor no fue teratogénico en exposiciones de hasta 4 veces la MRHD (en función del AUC de elexacaftor con dosis maternas de hasta 125 mg/kg/día). En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal (pre- and postnatal development, PPND) en ratas preñadas que recibieron dosis desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia, el elexacaftor no causó defectos en el desarrollo de las crías con dosis maternas de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez la MRHD, en función de 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, que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días 6 a 17 de gestación, y en conejas preñadas, que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días 7 a 20 de gestación, el tezacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo o la supervivencia fetal en exposiciones de hasta 3 y 0.2 veces la MRHD, respectivamente (en función de la suma de las AUC de tezacaftor y de M1-TEZ). Se observaron pesos corporales fetales más bajos en conejas con una dosis materna tóxica que produjo exposiciones de aproximadamente 1 vez la MRHD (en función de la suma de las AUC de tezacaftor y de M1-TEZ con una dosis materna de 50 mg/kg/día). En un estudio del PPND en ratas preñadas que recibieron dosis desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia, el tezacaftor no tuvo efectos adversos en el desarrollo de las crías en una exposición de aproximadamente 1 vez la MRHD (en función de la suma de las AUC para tezacaftor y M1-TEZ con una dosis materna de 25 mg/kg/día). Se produjeron disminuciones en el peso corporal fetal y retrasos del desarrollo temprano en la separación del pabellón de la oreja, la apertura de los ojos y el reflejo de enderezamiento, con dosis maternas tóxicas (en función de la pérdida de peso materno) que produjeron exposiciones de aproximadamente 1 vez la exposición en la MRHD (en función de la suma de las AUC para tezacaftor y M1-TEZ con una dosis materna oral de 50 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de tezacaftor en ratas preñadas.

Ivacaftor

En un estudio de EFD en ratas preñadas, que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días 7 a 17 de gestación, y en conejas preñadas, que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días 7 a 19 de gestación, el ivacaftor no fue teratogénico y no afectó la supervivencia fetal en exposiciones de hasta 5 y 14 veces, respectivamente, la MRHD (en función de la suma de las AUC de ivacaftor y sus metabolitos [para las ratas] y el AUC de ivacaftor [para las conejas]). En un estudio del PPND en ratas preñadas que recibieron dosis desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia, el ivacaftor no tuvo efectos en el parto o el crecimiento ni en el desarrollo de las crías en exposiciones de hasta 3 veces la MRHD (en función de la suma de las AUC para ivacaftor y sus metabolitos con dosis maternas orales 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 función de la suma de las AUC de ivacaftor y sus metabolitos). Se observó transferencia placentaria de ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No existe información sobre la presencia de elexacaftor, tezacaftor, o ivacaftor en la leche humana, los efectos en el bebé lactante o los efectos en la producción de leche. El elexacaftor, el tezacaftor y el ivacaftor se excretan en la leche de ratas en período de lactancia (*consulte Datos*). Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir TRIKAFTA y cualquier efecto adverso posible en el niño lactante que surja de TRIKAFTA o de la afección subyacente de la madre.

Datos

Elexacaftor

La eliminación de elexacaftor a través de la leche en las ratas se demostró después de una dosis oral única (10 mg/kg) de ¹⁴C-elexacaftor administrado a madres lactantes entre 6 y 10 días después del parto. La exposición de ¹⁴C-elexacaftor en la leche fue aproximadamente 0.4 veces el valor observado en plasma (en función del AUC_{0-72h}).

Tezacaftor

La eliminación de tezacaftor a través de la leche en las ratas se demostró después de una dosis oral única (30 mg/kg) de ¹⁴C-tezacaftor administrado a madres lactantes entre 6 y 10 días después del parto. La exposición de ¹⁴C-tezacaftor en la leche fue aproximadamente 3 veces más alta que en el plasma (en función del AUC_{0-72h}).

Ivacaftor

La eliminación de ivacaftor a través de la leche en las ratas se demostró después de una dosis oral única (100 mg/kg) de ¹⁴C-ivacaftor administrado a madres lactantes entre 9 y 10 días después del parto. La exposición de ¹⁴C-ivacaftor en la leche fue aproximadamente 1.5 veces más alta que en el plasma (en función del AUC_{0-24h}).

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y efectividad de TRIKAFTA para el tratamiento de la FQ en pacientes pediátricos de 12 años o más, que tienen al menos una mutación *F508del* en el gen *CFTR*. El uso de TRIKAFTA para esta indicación fue respaldado por evidencia de dos estudios adecuados y bien controlados en pacientes con FQ de 12 años o más (ensayo 1 y ensayo 2) [*consulte Estudios clínicos (14)*]. En estos ensayos, un total de 72 adolescentes (de 12 a 17 años) recibieron TRIKAFTA, incluidos los siguientes:

- En el ensayo 1, 56 adolescentes 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 [*consulte Reacciones adversas (6) y Estudios clínicos (14)*].
- En el ensayo 2, 16 adolescentes que eran homocigotos para la mutación *F508del* [*consulte Reacciones adversas (6) y Estudios clínicos (14)*].

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de TRIKAFTA en pacientes con FQ menores de 12 años.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Se observaron hallazgos de cataratas en ratas jóvenes que recibieron niveles de dosis de ivacaftor de 10 mg/kg/día y más (0.24 veces la MRHD en función de la exposición sistémica de ivacaftor y sus metabolitos) desde el día 7 hasta el día 35 después del nacimiento. No se observó este hallazgo en animales de mayor edad [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) e Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de TRIKAFTA no incluyeron ningún paciente de 65 años o más.

8.6 Insuficiencia renal

TRIKAFTA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal. No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [estimated glomerular filtration rate, eGFR] de 60 a <90 ml/min/1.73 m²) o moderada (eGFR de 30 a <60 ml/min/1.73 m²). Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) o enfermedad renal terminal [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no deben recibir tratamiento con TRIKAFTA. No se recomienda el uso de TRIKAFTA en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), a menos que el beneficio supere el riesgo. Si se usa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, TRIKAFTA debe usarse con precaución y con una dosis reducida. Las pruebas de la función hepática deben monitorearse atentamente. No se recomienda modificar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) [consulte *Dosificación y administración (2.2)*, *Advertencias y precauciones (5.1)*, *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

8.8 Pacientes con disfunción pulmonar grave

El ensayo 1 incluyó un total de 18 pacientes que recibieron TRIKAFTA con ppFEV₁ <40 en el inicio. La seguridad y la eficacia en este subgrupo fueron similares a las observadas en la población general.

10 SOBREDOSIS

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

11 DESCRIPCIÓN

TRIKAFTA es un envase conjunto de comprimidos combinados de dosis fija de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, y comprimidos de ivacaftor. Ambos comprimidos son para administración oral.

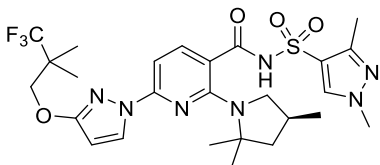
Los comprimidos de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor se presentan como un comprimido combinado de dosis fija, recubierto, de color anaranjado, con forma de cápsula, que contiene 100 mg de elexacaftor, 50 mg de tezacaftor, 75 mg de ivacaftor y los siguientes ingredientes inactivos: hipromelosa, succinato acetato de hipromelosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. El recubrimiento de los comprimidos contiene hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

El comprimido de ivacaftor se presenta como un comprimido recubierto de color celeste, con forma de cápsula, que contiene 150 mg de ivacaftor y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento del comprimido contiene cera de carnaúba, colorante azul FD&C n.º 2, PEG 3350, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio. La tinta de impresión contiene hidróxido de amonio, óxido de hierro negro, propilenglicol y goma laca.

Los ingredientes activos de TRIKAFTA se describen a continuación.

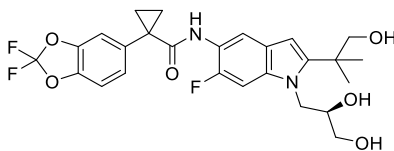
Elexacaftor

El elexacaftor es un sólido cristalino de color blanco que es prácticamente insoluble en agua (<1 mg/ml). Su nombre químico es N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidina-1-il]piridina-3-carboxamida. Su fórmula molecular es C₂₆H₃₄N₇O₄SF₃ y su peso molecular es 597.66. El elexacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



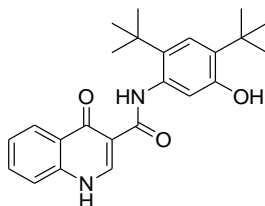
Tezacaftor

El tezacaftor es un polvo blanco a blanquecino que es prácticamente insoluble en agua (<5 microgramos/ml). El nombre químico del tezacaftor es 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidropropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-il)-1H-indol-5-il]ciclopropano-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 polvo blanco a blanquecino que es prácticamente insoluble en agua (<0.05 microgramos/ml). Farmacológicamente es un potenciador de CFTR. Su nombre químico es N-(2,4-di-tert-butil-5-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. Su fórmula molecular es C₂₄H₂₈N₂O₃ y su peso molecular es 392.49. El ivacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El elexacaftor y el tezacaftor se unen a diferentes sitios de la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo en facilitar el procesamiento y tráfico celular de F508del-CFTR para aumentar la cantidad de proteína CFTR suministrada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas solas. El 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 de F508del-CFTR en la superficie celular, lo que provoca un aumento de la actividad de CFTR, según lo medido por el transporte de cloruro mediado por CFTR.

12.2 Farmacodinámica

Evaluación del cloruro sudoral

En el ensayo 1 (pacientes con 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), se observó una reducción en el cloruro sudoral desde el inicio en la semana 4 que se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas [consulte Estudios clínicos (14.1)]. En el ensayo 2 (pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*), se observó una reducción en el cloruro sudoral desde el inicio en la semana 4 [consulte Estudios clínicos (14.2)].

Electrofisiología cardíaca

En dosis de hasta 2 veces la dosis máxima recomendada de elexacaftor y 3 veces la dosis máxima recomendada de tezacaftor e ivacaftor, el intervalo QT/QTc en sujetos sanos no se prolongó en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 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 presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de los componentes de TRIKAFTA			
	Elexacaftor	Tezacaftor	Ivacaftor
Información general			
AUC (SD), mcg·h/ml ^a	162 (48.1) ^b	94.5 (24.0) ^b	11.7 (4.01) ^c
C _{máx} (SD), mcg/ml ^a	8.7 (2.1)	6.8 (1.5)	1.2 (0.3)
Tiempo hasta el equilibrio estacionario, días	Dentro de los 14 días	Dentro de los 8 días	Dentro de los 3 a 5 días
Índice de acumulación	2.3	1.6	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	El 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	29.8 (10.6)	17.4 (3.66)	15.0 (3.92)
Media (SD) de depuración aparente, l/horas	1.18 (0.29)	0.79 (0.10)	10.2 (3.13)
Metabolismo			
Vía principal	CYP3A4/5	CYP3A4/5	CYP3A4/5
Metabolitos activos	M23-ELX	M1-TEZ	M1-IVA
Potencia del metabolito comparada con la del fármaco original	Similar	Similar	aproximadamente 1/6 del fármaco original
Excreción^g			
Vía principal	<ul style="list-style-type: none"> • Heces: 87.3 % (principalmente como metabolitos) • Orina: 0.23 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Heces: 72 % (inalterado o como M2-TEZ) • Orina: 14 % (0.79 % inalterado) 	<ul style="list-style-type: none"> • Heces: 87.8 % • Orina: 6.6 %
<p>^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.</p> <p>^b AUC_{0-24h}.</p> <p>^c AUC_{0-12h}.</p> <p>^d El elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor no se dividen preferentemente en glóbulos rojos humanos.</p> <p>^e El elexacaftor y tezacaftor se unen principalmente a la albúmina. El ivacaftor se une principalmente a la albúmina, la alfa-1-glicoproteína ácida y la gammaglobulina humana.</p> <p>^f Las medias (desviación estándar [standard deviation, SD]) 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.</p> <p>^g Después de dosis radiomarcadas.</p>			

Poblaciones específicas

Pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años

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

Después de la administración oral de TRIKAFTA a pacientes de 12 a menos de 18 años (elexacaftor 200 mg una vez al día/tezacaftor 100 mg una vez al día/ivacaftor 150 mg cada 12 h), la media (±SD) del AUC en equilibrio estacionario (AUCss) fue de 149 (38.7) mcg·h/ml, 97.1 (23.7) mcg·h/ml y 10.6 (3.35) mcg·h/ml, respectivamente, para elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, similar al AUCss en pacientes adultos.

Pacientes con insuficiencia renal

La excreción renal de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor es mínima. No se ha estudiado el elexacaftor solo ni en combinación con tezacaftor e ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) o enfermedad renal terminal. En función de los análisis de PK poblacional, la depuración de elexacaftor y tezacaftor fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR de 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 [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el elexacaftor solo ni en combinación con tezacaftor e ivacaftor en sujetos con insuficiencia hepática. De modo similar a tezacaftor e ivacaftor, se espera una mayor exposición de elexacaftor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh, puntaje de 7 a 9) y grave (clase C de Child-Pugh, puntaje de 10 a 15) [consulte *Dosificación y administración (2.2)*, *Uso en poblaciones específicas (8.7)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

Tezacaftor e ivacaftor

Después de múltiples dosis de tezacaftor e ivacaftor durante 10 días, los sujetos con deterioro moderado de la función hepática tuvieron un AUC aproximadamente 36 % más alta y una C_{máx} 10 % más alta para tezacaftor y un AUC 1.5 veces más alta, pero una C_{máx} similar para ivacaftor en comparación con los sujetos sanos con características demográficas coincidentes.

Ivacaftor

En un estudio con ivacaftor solo, los sujetos con deterioro moderado de la función hepática tuvieron una C_{máx} de ivacaftor similar, pero un AUC_{0-∞} de ivacaftor aproximadamente 2.0 veces más alta, en comparación con los sujetos sanos con características demográficas coincidentes.

Pacientes de sexo masculino y femenino

En función del análisis de PK poblacional, las exposiciones de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor son similares en hombres y mujeres.

Estudios de interacciones farmacológicas

Se realizaron estudios de interacciones farmacológicas con elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor y otros fármacos con probabilidad de ser coadministrados o fármacos usados con frecuencia como sondeos para estudios de interacción farmacocinética [consulte *Interacciones farmacológicas (7)*].

Potencial de elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor de afectar a otros fármacos

En función de 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 tiene el potencial de inhibir la CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A. Sin embargo, los estudios clínicos mostraron que el régimen combinado de tezacaftor/ivacaftor no es un inhibidor de la CYP3A e ivacaftor no es un inhibidor de la CYP2C8 o CYP2D6.

En función de los resultados *in vitro*, no es probable que el elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor induzcan la CYP3A, CYP1A2 y CYP2B6.

En función de los resultados *in vitro*, el elexacaftor y tezacaftor tienen un bajo potencial de inhibir los transportadores de P-gp, mientras que el ivacaftor tiene el potencial de inhibir la P-gp. La coadministración de tezacaftor/ivacaftor con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, aumentó la exposición de la digoxina en 1.3 veces en un estudio clínico. En función de los resultados *in vitro*, el elexacaftor y el M23-ELX pueden inhibir la captación de OATP1B1 y OATP1B3. El tezacaftor tiene un bajo potencial de inhibir la BCRP, OCT2, OAT1 u OAT3. El ivacaftor no es un inhibidor de los transportadores OCT1, OCT2, OAT1 u OAT3.

Los efectos de elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor en la exposición de los fármacos coadministrados se presentan en la Tabla 5 [consulte *Interacciones farmacológicas (7)*].

Tabla 5: Impacto de elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor en 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, 1.25)	1.13 (1.01, 1.25)
Digoxina Dosis única de 0.5 mg	TEZ 100 mg una vez al día/IVA 150 mg c/12 h	↑ Digoxina	1.30 (1.17, 1.45)	1.32 (1.07, 1.64)
Anticonceptivo oral Etinilestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg una vez al día	ELX 200 mg una vez al día/TEZ 100 mg una vez al día/IVA 150 mg c/12 h	↑ Etinilestradiol* ↑ Levonorgestrel*	1.33 (1.20, 1.49) 1.23 (1.10, 1.37)	1.26 (1.14, 1.39) 1.10 (0.985, 1.23)
Rosiglitazona Dosis oral única de 4 mg	IVA 150 mg c/12 h	↔ Rosiglitazona	0.975 (0.897, 1.06)	0.928 (0.858, 1.00)
Desipramina Dosis única de 50 mg	IVA 150 mg c/12 h	↔ Desipramina	1.04 (0.985, 1.10)	1.00 (0.939; 1.07)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio. CI = intervalo de confianza (confidence interval); ELX = elexacaftor; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; PK = farmacocinética
* Efecto no clínicamente significativo [consulte *Interacciones farmacológicas (7.6)*].

Potencial de otros fármacos de afectar a elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor

Los estudios *in vitro* mostraron que el elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor son metabolizados por la CYP3A. La exposición a elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor puede verse reducida por la administración concomitante de inductores de la CYP3A y aumentada por la administración concomitante de inhibidores de la CYP3A.

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

Los efectos de los fármacos coadministrados en la exposición de elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor se presentan en la Tabla 6 [consulte *Dosificación y administración (2.3) e Interacciones farmacológicas (7)*].

Dosis y cronograma		Efecto en la PK de ELX, TEZ y/o IVA	Relación de la media geométrica (CI del 90 %) de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor Sin efecto = 1.0	
			AUC	C _{máx}
Itraconazol 200 mg c/12 h el día 1, seguidos de 200 mg una vez al día	TEZ 25 mg una vez al día + IVA 50 mg una vez al 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 al 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 al día	Dosis única de IVA 150 mg	↑ Ivacaftor	8.45 (7.14, 10.0)	2.65 (2.21, 3.18)
Ciprofloxacina 750 mg c/12 h	TEZ 50 mg c/12 h + IVA 150 mg c/12 h	↔ 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 al 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, seguidos de 200 mg una vez al día	IVA 150 mg c/12 h	↑ Ivacaftor	2.95 (2.27, 3.82)	2.47 (1.93, 3.17)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio. CI = intervalo de confianza; ELX = elexacaftor; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; PK = farmacocinética
* Efecto no clínicamente significativo [consulte *Interacciones farmacológicas (7.3)*].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

Elexacaftor

Un estudio de 6 meses realizado en ratones transgénicos Tg.rasH2 no mostró evidencia de tumorigenicidad con la dosis de 50 mg/kg/día, la dosis más alta evaluada. El elexacaftor fue 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.

El elexacaftor no provocó toxicidad en el aparato reproductor en ratas macho con dosis de 55 mg/kg/día ni en ratas hembra con dosis de 25 mg/kg/día, equivalentes a aproximadamente 6 veces y 4 veces la MRHD, respectivamente (en función de la suma de las AUC de elexacaftor y su metabolito). El elexacaftor no provocó toxicidad embrionaria con la dosis de 35 mg/kg/día, que fue la dosis más alta evaluada, equivalente a aproximadamente 7 veces la MRHD (en función de la suma de las AUC de elexacaftor y su metabolito). Se observaron índices inferiores de fertilidad masculina y femenina, copulación masculina y concepción femenina en machos con dosis de 75 mg/kg/día y hembras con dosis de 35 mg/kg/día, equivalentes a aproximadamente 6 veces y 7 veces la MRHD, respectivamente (en función de la suma de las AUC de elexacaftor y su metabolito).

Tezacaftor

Se llevó 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 de tezacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad por parte 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 función de 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.

El tezacaftor 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.

No hubo efectos en la fertilidad masculina o femenina 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 función de la suma de las AUC de tezacaftor y M1-TEZ).

Ivacaftor

Se llevaron a cabo 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 por parte 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 función de 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 función de 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 la cantidad de hembras cuyos embriones eran todos inviábiles 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 función de la suma de las AUC de ivacaftor y sus metabolitos) cuando las madres recibieron dosis antes y durante la primera etapa de la preñez. Estos deterioros de la fertilidad y del desempeño reproductivo en ratas macho y hembra con dosis de 200 mg/kg/día se atribuyeron a una toxicidad grave.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia:

La eficacia de TRIKAFTA en pacientes con FQ de 12 años o más se evaluó en dos ensayos de fase 3, doble ciego, controlados (ensayos 1 y 2).

El ensayo 1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas en pacientes 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. Se planificó 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 tratamiento activo, de 4 semanas en pacientes que eran homocigóticos para la mutación *F508del*. Los pacientes recibieron tezacaftor 100 mg una vez al día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas durante un período de preinclusión abierto de 4 semanas y luego fueron aleatorizados y se les asignaron dosis para recibir TRIKAFTA o tezacaftor 100 mg una vez al día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas durante un período de tratamiento doble ciego de 4 semanas.

Los pacientes de los ensayos 1 y 2 tenían un diagnóstico confirmado de FQ y al menos una mutación *F508del*. Los pacientes discontinuaron toda terapia moduladora de CFTR previa, pero continuaron recibiendo sus otras terapias para la FQ del estándar de atención (p. ej., broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa alfa y solución salina hipertónica). Los pacientes tenían un ppFEV₁ en la selección entre un 40 y un 90 %. Se excluyó de los ensayos a los pacientes con antecedentes de colonización con organismos asociados a una disminución más rápida del estado pulmonar, incluyendo, entre otras, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*; o que tuvieron una prueba de la función hepática anormal en la selección (ALT, AST, ALP o GGT ≥ 3 veces el ULN, o bilirrubina total ≥ 2 veces el ULN). Los pacientes de los ensayos 1 y 2 eran elegibles para pasar a un estudio de extensión abierto de 96 semanas.

14.1 Ensayo 1

El ensayo 1 evaluó a 403 pacientes (200 TRIKAFTA, 203 placebo) con FQ de 12 años o más (edad media: 26.2 años). La media del ppFEV₁ en el inicio fue del 61.4 % (rango: 32.3 %, 97.1 %). El criterio de valoración principal evaluado al momento del análisis provisional fue la media del cambio absoluto en ppFEV₁ desde el inicio en la semana 4. El análisis final evaluó todos los criterios de valoración secundarios clave en los 403 pacientes que completaron su participación en el estudio de 24 semanas, incluido el cambio absoluto en el ppFEV₁ desde el inicio hasta la semana 24; el cambio absoluto en el cloruro sudoral desde el inicio en la semana 4 y hasta la semana 24; la cantidad de exacerbaciones pulmonares hasta la semana 24; el cambio absoluto en el índice de masa corporal (IMC) desde el inicio en la semana 24; y el cambio absoluto en el puntaje del dominio respiratorio del Cuestionario de fibrosis quística revisado CFQ-R (una medida de los síntomas respiratorios relevantes para los pacientes con FQ, como tos, producción de esputo y dificultad para respirar) desde el inicio en la semana 4 y hasta la semana 24.

De los 403 pacientes incluidos en el análisis provisional, la diferencia entre tratamientos para TRIKAFTA y el placebo para la media del cambio absoluto desde el inicio en ppFEV₁ en la semana 4 fue de 13.8 puntos porcentuales (CI del 95 %: 12.1, 15.4; $P < 0.0001$).

La diferencia entre tratamientos para TRIKAFTA y el placebo para la media del cambio absoluto en ppFEV₁ desde el inicio hasta la semana 24 fue de 14.3 puntos porcentuales (CI del 95 %: 12.7, 15.8; $P < 0.0001$). Se observó una mejora media en el ppFEV₁ en la primera evaluación el día 15 que se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas (consulte la Figura 1). Se observaron mejoras en el ppFEV₁ independientemente de la edad, el ppFEV₁ al inicio, el sexo y la región geográfica. Consulte la Tabla 7 para ver un resumen de los resultados principales y secundarios clave del ensayo 1.

Tabla 7: Análisis de los criterios de eficacia principales y secundarios 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 ppFEV ₁ desde el inicio en la semana 4 (puntos porcentuales)	Diferencia entre tratamientos (CI del 95 %) Valor de P	13.8 (12.1, 15.4) P<0.0001
Secundarios clave (conjunto de análisis completo)#		
Cambio absoluto en el ppFEV ₁ desde el inicio hasta la semana 24 (puntos porcentuales)	Diferencia entre tratamientos (CI del 95 %) Valor de P	14.3 (12.7, 15.8) P<0.0001
Cantidad de exacerbaciones pulmonares desde el inicio hasta la semana 24‡§	Tasa de incidencias (CI del 95 %) Valor de P	0.37 (0.25, 0.55) P<0.0001
Cambio absoluto en el cloruro sudoral desde el inicio hasta la semana 24 (mmol/l)	Diferencia entre tratamientos (CI del 95 %) Valor de P	-41.8 (-44.4, -39.3) P<0.0001
Cambio absoluto en el puntaje del dominio respiratorio del CFQ-R desde el inicio hasta la semana 24 (puntos)	Diferencia entre tratamientos (CI del 95 %) Valor de P	20.2 (17.5, 23.0) P<0.0001
Cambio absoluto en el IMC desde el inicio en la semana 24 (kg/m ²)	Diferencia entre tratamientos (CI del 95 %) Valor de P	1.04 (0.85, 1.23) P<0.0001
Cambio absoluto en el cloruro sudoral desde el inicio en la semana 4 (mmol/l)	Diferencia entre tratamientos (CI del 95 %) Valor de P	-41.2 (-44.0, -38.5) P<0.0001
Cambio absoluto en el puntaje del dominio respiratorio del CFQ-R desde el inicio en la semana 4 (puntos)	Diferencia entre tratamientos (CI del 95 %) Valor de P	20.1 (16.9, 23.2) P<0.0001

ppFEV₁: porcentaje pronosticado de volumen espiratorio forzado en 1 segundo; CI: intervalo de confianza; CFQ-R: Cuestionario de fibrosis quística revisado (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised); IMC: índice de masa corporal.

* Diferencia entre tratamientos proporcionada como la medida del resultado para los cambios en el ppFEV₁, el cloruro sudoral, el CFQ-R y el IMC; tasa de incidencias proporcionada como la medida del resultado para la cantidad de exacerbaciones pulmonares.

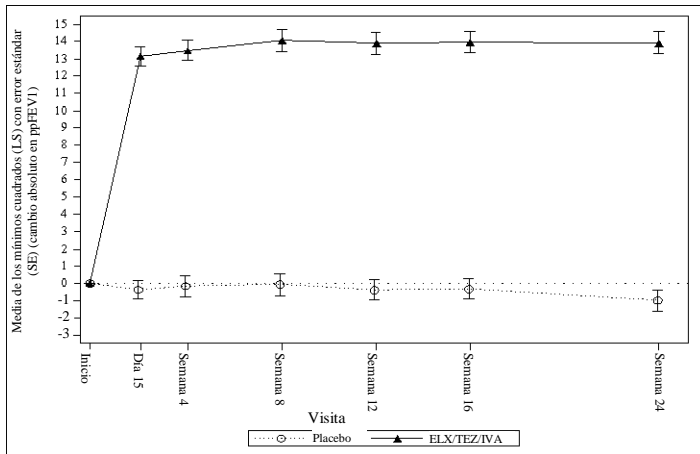
** El criterio de valoración principal se basó en el análisis provisional de 403 pacientes.

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

‡ Una exacerbación pulmonar se definió como un cambio en la terapia antibiótica (intravenosa [i.v.], inhalada u oral) como resultado de 4 o más de los 12 signos/síntomas sinopulmonares previamente especificados.

§ La cantidad de eventos de exacerbación pulmonar (tasa de eventos por año calculada en función de 48 semanas por año) fue 41 (0.37) en el grupo de TRIKAFTA y 113 (0.98) en el grupo de placebo.

Figura 1: Cambio absoluto desde el inicio en el porcentaje pronosticado de FEV₁ en cada visita del ensayo 1



14.2 Ensayo 2

El ensayo 2 evaluó a 107 pacientes con FQ de 12 años o más (edad media: 28.4 años). La media del ppFEV₁ en el inicio, después del período de preinclusión abierto de 4 semanas con tezacaftor/ivacaftor fue del 60.9 % (rango: 35.0 %, 89.0 %). El criterio de valoración principal fue la media del cambio absoluto en ppFEV₁ desde el inicio 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 en el puntaje del dominio respiratorio de CFQ-R desde el inicio en la semana 4. El tratamiento con TRIKAFTA en comparación con tezacaftor/ivacaftor provocó una mejora estadísticamente significativa en el ppFEV₁ de 10.0 puntos porcentuales (CI del 95 %: 7.4, 12.6; P<0.0001). Se observó una mejora media en el ppFEV₁ en la primera evaluación el día 15. Se observaron mejoras en el ppFEV₁ independientemente de la edad, el sexo, el ppFEV₁ al inicio y la región geográfica. Consulte la Tabla 8 para ver un resumen de los resultados principales y secundarios clave.

Tabla 8: Análisis de los criterios de eficacia principales y secundarios clave, conjunto de análisis completo (ensayo 2)		
Análisis*	Estadística	Diferencia entre tratamientos para TRIKAFTA (N=55) frente a tezacaftor/ivacaftor [#] (N=52)
Principal		
Cambio absoluto en el ppFEV ₁ desde el inicio en la semana 4 (puntos porcentuales)	Diferencia entre tratamientos (CI del 95 %) Valor de P	10.0 (7.4, 12.6) P<0.0001
Secundarios clave		
Cambio absoluto en el cloruro sudoral desde el inicio en la semana 4 (mmol/l)	Diferencia entre tratamientos (CI del 95 %) Valor de P	-45.1 (-50.1, -40.1) P<0.0001
Cambio absoluto en el puntaje del dominio respiratorio del CFQ-R desde el inicio en la semana 4 (puntos)	Diferencia entre tratamientos (CI del 95 %) Valor de P	17.4 (11.8, 23.0) P<0.0001
ppFEV ₁ : porcentaje pronosticado de volumen espiratorio forzado en 1 segundo; CI: intervalo de confianza; CFQ-R: Cuestionario de la fibrosis quística revisado. * El inicio para los criterios de valoración principales y secundarios clave se define como el final del período de preinclusión de tezacaftor/ivacaftor de 4 semanas. # Régimen de tezacaftor 100 mg una vez al día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas.		

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

TRIKAFTA se presenta en un envase conjunto de blísteres dentro de un estuche impreso, que contiene comprimidos combinados de dosis fija de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, y comprimidos de ivacaftor. Cuatro de los estuches se encuentran en una caja con impresión externa. Los comprimidos de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor se presentan como comprimidos de color anaranjado, con forma de cápsula; cada uno con 100 mg de elexacaftor, 50 mg de tezacaftor y 75 mg de ivacaftor. Cada comprimido tiene grabado "T100" de un lado y el otro lado liso. Los comprimidos de ivacaftor se presentan como comprimidos de color celeste, recubiertos, con forma de cápsula; cada uno con 150 mg de ivacaftor. Cada comprimido tiene impresa la inscripción "V 150" en tinta negra de un lado y el otro lado liso. TRIKAFTA se presenta como:

Caja de 84 comprimidos

NDC 51167-331-01

(4 estuches, cada estuche con 14 comprimidos de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, y 7 comprimidos de ivacaftor)

Almacenar entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C); se permiten desviaciones entre 59 °F y 86 °F (entre 15 °C y 30 °C) [consulte Temperatura ambiente controlada, USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente (Información del paciente) aprobado por la FDA.

Elevaciones en las pruebas de la función hepática y monitoreo

Informe a los pacientes que se ha producido elevación de las transaminasas en pacientes tratados con TRIKAFTA. También se han observado elevaciones de la bilirrubina con el tratamiento de TRIKAFTA. Se deben evaluar las pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar la administración de TRIKAFTA, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, luego, anualmente. Debe considerarse un monitoreo más frecuente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepatobiliar o elevaciones en las pruebas de la función hepática [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Interacciones farmacológicas con inductores e inhibidores de la CYP3A

Pídales a los pacientes que le informen todos los medicamentos que están tomando, incluidos los suplementos a base de hierbas o las vitaminas. No se recomienda la coadministración de TRIKAFTA con inductores potentes de la CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan), ya que pueden reducir la eficacia de TRIKAFTA. Se recomienda reducir la dosis a dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor dos veces a la semana, administrados aproximadamente con una diferencia de 3 a 4 días, cuando se coadministran con inhibidores potentes de CYP3A, como ketoconazol. Informe al paciente que no debe tomar la dosis de la noche de ivacaftor. Se recomienda reducir la dosis a dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor y un comprimido de ivacaftor, administrados en días alternados, cuando se coadministran con inhibidores moderados de la CYP3A, como fluconazol. Informe al paciente que no debe tomar la dosis de la noche de ivacaftor. Deben evitarse los alimentos y las bebidas que contengan toronja (pomelo) [consulte Dosificación y administración (2), Advertencias y precauciones (5), Interacciones farmacológicas (7) y Farmacología clínica (12.3)].

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

TRIKAFTA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Pregunte y/o evalúe si los pacientes tienen insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh, puntaje de 10 a 15) no deben recibir tratamiento con TRIKAFTA. No se recomienda el uso de TRIKAFTA en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh, puntaje de 7 a 9), a menos que el beneficio supere el riesgo. Si se usa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, TRIKAFTA debe usarse con precaución y con una dosis reducida. Las pruebas de la función hepática deben monitorearse atentamente. No se recomienda ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A, puntaje de 5 a 6) [consulte Dosificación y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.1), Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)].

Cataratas

Informe a los pacientes que se han observado anomalías en el cristalino del ojo (catarata) en algunos niños y adolescentes que recibieron regímenes que contenían ivacaftor. Se deben realizar exámenes oftalmológicos al inicio y de seguimiento en pacientes pediátricos que comienzan el tratamiento con TRIKAFTA [consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.4)].

Administración

Informe a los pacientes que el cuerpo puede absorber mejor TRIKAFTA cuando se toma con alimentos que contienen grasa. Una dieta de FQ típica cumplirá con este requisito. Algunos ejemplos incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, productos lácteos enteros (como leche, queso y yogur enteros), etc. [consulte Dosificación y administración (2.1) y Farmacología clínica (12.3)].

TRIKAFTA® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor) en comprimidos

Se debe informar a los pacientes sobre qué hacer en caso de que omitan una dosis de los comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor o el comprimido de ivacaftor:

- Si han transcurrido 6 horas o menos desde que toman habitualmente la dosis omitida de la mañana o de la noche, se les debe indicar a los pacientes que tomen la dosis recetada con alimentos con contenido graso tan pronto como sea posible.
- Si han transcurrido más de 6 horas desde:
 - La hora en que toman habitualmente la dosis de la **mañana**, se les debe indicar a los pacientes que tomen la dosis de la mañana tan pronto como sea posible y que **no** tomen la dosis de la noche. Los pacientes deben tomar la próxima dosis programada de la mañana a la hora habitual.
 - La hora en que toman habitualmente la dosis de la **noche**, se les debe indicar a los pacientes que **no** tomen la dosis de la noche omitida. Los pacientes deben tomar la próxima dosis programada de la mañana a la hora habitual.
- Se les deben indicar a los pacientes que no deben tomar las dosis de la mañana y de la noche al mismo tiempo.
- Se les debe aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tiene preguntas.



Fabricado para
Vertex Pharmaceuticals Incorporated
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210

Aprobado en enero de 2020

TRIKAFTA, VERTEX y los logotipos asociados son marcas registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.
Todas las otras marcas mencionadas aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2019 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

La Información del paciente está perforada para que se entregue al paciente.

<p>Información del paciente TRIKAFTA (tri-KAF-tuh) (comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; comprimidos de ivacaftor) para uso oral</p>
<p>¿Qué es TRIKAFTA?</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRIKAFTA es un medicamento recetado que se usa para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en personas de 12 años o más que presentan al menos una copia de la mutación F508del en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR). • Hable con su médico para saber si presenta una mutación del gen de la FQ indicada. <p>Se desconoce si TRIKAFTA es seguro y eficaz en niños menores de 12 años.</p>
<p>¿Quiénes no deben tomar TRIKAFTA? No tome TRIKAFTA si está tomando ciertos medicamentos o suplementos a base de hierbas, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antibióticos como rifampicina (RIFAMATE®, RIFATER®) o rifabutina (MYCOBUTIN®); • medicamentos para las convulsiones como fenobarbital, carbamazepina (TEGRETOL®, CARBATROL®, EQUETRO®), o fenitoína (DILANTIN®, PHENYTEK®); • hierba de San Juan. <p>Hable con su médico antes de tomar TRIKAFTA si toma algunos de los medicamentos o suplementos a base de hierbas que se mencionan antes.</p>
<p>Antes de tomar TRIKAFTA, infórmele al médico sobre todas sus afecciones médicas, incluido lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si tiene problemas renales. • Si tiene o ha tenido problemas hepáticos. • Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si TRIKAFTA dañará a su bebé nonato. Usted y su médico deben decidir si tomará TRIKAFTA durante el embarazo. • Si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si TRIKAFTA pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará TRIKAFTA mientras amamanta. <p>TRIKAFTA puede afectar el modo en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona TRIKAFTA. Infórmele al médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Es posible que la dosis de TRIKAFTA se deba ajustar cuando se toma con ciertos medicamentos. Pídale a su médico o farmacéutico una lista de estos medicamentos si no está seguro.</p> <p>En especial, debe informarle al médico si toma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medicamentos antifúngicos, que incluyen ketoconazol (como NIZORAL®), itraconazol (como SPORANOX®), posaconazol (como NOXAFIL®), voriconazol (como VFEND®) o fluconazol (como DIFLUCAN®); • antibióticos, incluida telitromicina (como KETEK®), claritromicina (como BIAXIN®) o eritromicina (como ERY-TAB®); • otros medicamentos, incluida rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (<i>consulte “¿Quiénes no deben tomar TRIKAFTA?”</i>). <p>Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico y al farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.</p>
<p>¿Cómo debo tomar TRIKAFTA?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tome TRIKAFTA exactamente como se lo indique su médico. • Tome TRIKAFTA por boca solamente. • TRIKAFTA consta de 2 comprimidos diferentes. <ul style="list-style-type: none"> ○ El comprimido anaranjado tiene marcada la inscripción “T100”, y cada comprimido contiene los medicamentos elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor. Tome 2 comprimidos anaranjados por la mañana. ○ El comprimido celeste tiene marcada la inscripción “V 150” y contiene el medicamento ivacaftor. Tome 1 comprimido celeste por la noche. • Tome los comprimidos anaranjados y el comprimido celeste con una diferencia aproximada de 12 horas. • Siempre tome TRIKAFTA con alimentos que contengan grasa. Algunos ejemplos de alimentos con contenido graso incluyen mantequilla, mantequilla de maní, huevos, frutos secos, carne y productos lácteos enteros como leche, queso y yogur enteros.

- Si omite una dosis de TRIKAFTA y:
 - han transcurrido **6 horas o menos** desde la hora en que toma habitualmente los comprimidos anaranjados por la mañana o el comprimido celeste por la noche, **tome la dosis omitida** con alimentos que contengan grasa tan pronto como sea posible. Luego, tome la próxima dosis a la hora habitual.
 - han transcurrido **más de 6 horas** desde la hora en que toma habitualmente los comprimidos anaranjados por la mañana, **tome la dosis omitida** con alimentos que contengan grasa tan pronto como sea posible. **No tome el comprimido celeste** por la noche.
 - han transcurrido **más de 6 horas** desde la hora en que toma habitualmente el comprimido celeste por la noche, **no tome la dosis omitida**. Tome su próxima dosis de comprimidos anaranjados a la hora habitual con alimentos que contengan grasa.
- No tome más de su dosis habitual de TRIKAFTA para compensar una dosis omitida.

¿Qué debo evitar mientras tomo TRIKAFTA?

- TRIKAFTA puede provocar mareos en algunas personas que lo toman. No conduzca automóviles, no utilice maquinaria ni realice ninguna actividad que requiera que esté alerta hasta saber de qué forma lo afecta TRIKAFTA.
- Evite los alimentos y las bebidas que contengan toronja (pomelo) mientras toma TRIKAFTA.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRIKAFTA?

TRIKAFTA puede provocar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Los aumentos de las enzimas hepáticas en la sangre** son un efecto secundario frecuente en personas tratadas con TRIKAFTA. Estos pueden ser graves y pueden ser un signo de daño hepático. El médico le realizará análisis de sangre para controlar el hígado:
 - antes de comenzar a tomar TRIKAFTA
 - cada 3 meses durante el primer año de tomar TRIKAFTA
 - luego, cada año mientras está tomando TRIKAFTA

Es posible que el médico le realice análisis de sangre para controlar el hígado con mayor frecuencia si ha presentado aumentos de las enzimas hepáticas en la sangre en el pasado.

Llame al médico inmediatamente si presenta algunos de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

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

- **Anomalías en el cristalino del ojo (catarata)** en algunos niños y adolescentes que recibieron tratamiento con TRIKAFTA. Si es niño o adolescente, su médico debe realizar exámenes oculares antes del tratamiento con TRIKAFTA, y durante este, para ver si tiene cataratas.

Los efectos secundarios más frecuentes de TRIKAFTA incluyen:

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

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TRIKAFTA.

Llame al médico para obtener asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al teléfono 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar TRIKAFTA?

- Almacene TRIKAFTA a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).
- No utilice TRIKAFTA luego de la fecha de vencimiento que se encuentra en el envase.

Mantenga TRIKAFTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de TRIKAFTA.

A veces, los medicamentos se recetan con fines distintos a los mencionados en el Folleto informativo para el paciente. No use TRIKAFTA para una afección para la que no fue recetado. No le dé TRIKAFTA a otras personas,

aunque tengan sus mismos síntomas. Puede hacerles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su médico información sobre TRIKAFTA escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de TRIKAFTA?

Comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor:

Ingredientes activos: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor

Ingredientes inactivos: hipromelosa, succinato acetato de hipromelosa, lauril sulfato de sodio, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

Comprimidos de ivacaftor:

Ingrediente activo: ivacaftor

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, cera de carnaúba, colorante azul FD&C n.º 2, PEG 3350, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, hidróxido de amonio, óxido de hierro negro, propilenglicol y goma laca.



Fabricado para: Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210

TRIKAFTA, VERTEX y los logotipos asociados son marcas registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Todas las otras marcas mencionadas aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2019 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Para obtener más información, visite www.trikafta.com o llame al 1-877-752-5933.

Esta Información del paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Aprobado en enero de 2020