

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

Comprimidos de SYMDEKO® (tezacaftor/ivacaftor), (ivacaftor) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial de EE. UU.: 2018

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Advertencias y precauciones: reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia (5.2) 09/2023

-----INDICACIONES Y USO-----

SYMDEKO es una combinación de tezacaftor e ivacaftor, indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años en adelante que son homocigotos para la mutación *F508del* o que tienen al menos una mutación en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*, por sus siglas en inglés) que responde a tezacaftor/ivacaftor según los datos *in vitro* o la evidencia clínica. (12.1, 14)

En caso de desconocerse el genotipo de un paciente, debe efectuarse un análisis mutacional de la FQ autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para detectar la presencia de una mutación *CFTR* seguido de una verificación con secuenciación bidireccional cuando lo recomienden las instrucciones de uso del análisis mutacional.

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- Pacientes pediátricos desde 6 años hasta menos de 12 años que pesan menos de 30 kg: un comprimido (que contiene tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg) por la mañana y un comprimido (que contiene ivacaftor 75 mg) por la noche, con aproximadamente 12 horas de diferencia. SYMDEKO debe tomarse con alimentos que contengan grasas. (2.1, 2.2, 12.3)
- Pacientes adultos o pediátricos mayores de 12 años o pediátricos desde 6 años hasta menos de 12 años que pesan 30 kg o más: un comprimido (que contiene tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) por la mañana y un comprimido (que contiene ivacaftor 150 mg) por la noche, con aproximadamente 12 horas de diferencia. SYMDEKO debe tomarse con alimentos que contengan grasas. (2.1, 2.2, 12.3)
- Reduzca la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada y aguda. (2.3, 8.6, 12.3)
- Consulte la información de prescripción completa para conocer las modificaciones de posología debidas a interacciones farmacológicas con SYMDEKO. (2.4, 7.2, 12.3)

-----FORMAS DE POSOLOGÍA Y CONCENTRACIONES-----

- Comprimidos: comprimidos combinados de dosis fija de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg empaquetados con comprimidos de ivacaftor 75 mg. (3)

- Comprimidos: comprimidos combinados de dosis fija de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg empaquetados con comprimidos de ivacaftor 150 mg. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Ninguna. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Transaminasas elevadas (ALT o AST): se deben evaluar los niveles de transaminasas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con SYMDEKO, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, luego, anualmente. En pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas, debe considerarse monitorear con mayor frecuencia. Debe interrumpirse la dosis en pacientes con elevaciones significativas de transaminasas; por ejemplo, pacientes con ALT o AST >5 veces el límite superior normal (ULN, por sus siglas en inglés) o ALT o AST >3 veces el ULN con bilirrubina >2 veces el ULN. Una vez que se resuelvan las elevaciones de transaminasas, deben considerarse los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento. (5.1, 6)
- Reacciones de hipersensibilidad: se han informado casos de anafilaxia durante el tratamiento con SYMDEKO posteriores a la comercialización. Comience el tratamiento adecuado en caso de una reacción de hipersensibilidad. (5.2)
- Uso con inductores de CYP3A: el uso concomitante con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) reduce sustancialmente la exposición a ivacaftor y puede disminuir la exposición a tezacaftor, lo que puede disminuir la eficacia terapéutica. Por lo tanto, no se recomienda la administración de forma conjunta. (5.3, 7.1, 12.3)
- Cataratas: se han informado opacidades del cristalino/cataratas no congénitas en pacientes pediátricos tratados con SYMDEKO. Se recomiendan exámenes de referencia y de seguimiento en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con SYMDEKO. (5.4, 8.4)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas al fármaco más comunes de SYMDEKO (que ocurren en ≥3 % de los pacientes) fueron dolor de cabeza, náuseas, congestión de los senos paranasales y mareos. (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-----

Inhibidores de CYP3A: reduzca la dosis de SYMDEKO cuando se administre conjuntamente con inhibidores fuertes (p. ej., ketoconazol) o moderados (p. ej., fluconazol) de CYP3A. Evite los alimentos que contengan toronja (pomelo). (2.4, 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: 09/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO***1 INDICACIONES Y USO****2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Información de dosificación general
- 2.2 Posología recomendada en adultos, adolescentes y niños de 6 años o más
- 2.3 Ajuste de la posología para pacientes con insuficiencia hepática
- 2.4 Ajuste de la posología para pacientes que toman medicamentos que son inhibidores de CYP3A

3 FORMAS DE POSOLOGÍA Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Elevaciones de transaminasas (AST/ALT)
- 5.2 Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia
- 5.3 Uso concomitante con inductores de CYP3A
- 5.4 Cataratas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inductores de CYP3A
- 7.2 Inhibidores de CYP3A
- 7.3 Ciprofloxacina
- 7.4 Sustratos de CYP3A
- 7.5 Sustratos de CYP2C9
- 7.6 Digoxina y otros sustratos de P-gp
- 7.7 Anticonceptivos hormonales

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

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 en pacientes con FQ que eran homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* (Ensayo 1)
- 14.2 Ensayo en pacientes con FQ que eran heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se prevé responda a tezacaftor/ivacaftor (Ensayo 2)
- 14.3 Ensayo en pacientes con FQ que eran heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que no se prevé responda a tezacaftor/ivacaftor (Ensayo 3)

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

SYMDEKO está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años en adelante que son homocigotos para la mutación *F508del* o que tienen al menos una mutación en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) que responde a tezacaftor/ivacaftor según los datos *in vitro* o la evidencia clínica [consulte *Farmacología clínica (12.1)* y *Estudios clínicos (14)*].

Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe usar un análisis mutacional de la FQ aprobado por la FDA para detectar la presencia de una mutación *CFTR* seguido de una verificación con secuenciación bidireccional cuando lo recomienden las instrucciones de uso del análisis mutacional.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de dosificación general

Los comprimidos deben tragarse enteros.

SYMDEKO debe tomarse con alimentos que contengan grasas, como los alimentos recomendados en las directrices nutricionales estándar. Ejemplos de comidas o refrigerios que contienen grasas son las preparadas con mantequilla o aceites o las que contienen huevos, quesos, nueces, leche entera o carnes, etc. [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

2.2 Posología recomendada en adultos, adolescentes y niños de 6 años o más

Los adultos, adolescentes y niños de 6 años o más deben recibir la dosificación de acuerdo con la Tabla 1. Las dosis de la mañana y de la noche se deben tomar con aproximadamente 12 horas de diferencia.

Edad	Mañana (un comprimido)	Noche (un comprimido)
6 a <12 años que pesen <30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 a <12 años que pesen ≥30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
≥12 años	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Información sobre dosis omitidas:

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 calendario original. Si han transcurrido más de 6 horas desde la dosis omitida de la mañana o de la noche, el paciente no debe tomar la dosis que olvidó. La siguiente dosis programada se puede tomar a la hora habitual. No se debe tomar más de una dosis al mismo tiempo.

2.3 Posología recomendada para pacientes con insuficiencia hepática

Para el ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática, consulte la Tabla 2.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática aguda (Clase C de Child-Pugh), pero se espera que la exposición de tezacaftor e ivacaftor sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, SYMDEKO debe usarse con precaución a una dosis ajustada después de evaluar los riesgos y los beneficios del tratamiento en estos pacientes [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)*, *Farmacología clínica (12.3)*, e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

Insuficiencia hepática	Mañana		Noche
	Pacientes de 6 a <12 años que pesen <30 kg	Pacientes de 6 a <12 años que pesen ≥30 kg y Pacientes de ≥12 años	Todos los pacientes
Leve (Clase A de Child-Pugh)	Ningún ajuste de dosis	Ningún ajuste de dosis	Ningún ajuste de dosis
Moderada (Clase B de Child-Pugh)	Un comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg una vez por día	Un comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una vez por día	Sin dosis de ivacaftor
Aguda (Clase C de Child-Pugh)	Un comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg una vez por día (o con menor frecuencia)	Un comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una vez por día (o con menor frecuencia)	

2.4 Ajuste de la posología para pacientes que toman medicamentos que son inhibidores de CYP3A

El régimen de dosificación de SYMDEKO debe ajustarse cuando se administra de forma conjunta con inhibidores moderados y fuertes de CYP3A.

Inhibidores moderados de CYP3A:

Cuando se administra de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol, eritromicina), el régimen de dosificación debe ajustarse como en la Tabla 3 [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*, *Farmacología clínica (12.3)*, e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
Pacientes de 6 a <12 años que pesen <30 kg				
Mañana				
Comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	✓	-	✓	-
Comprimido de ivacaftor 75 mg	-	✓	-	✓

Noche				
Comprimido de ivacaftor 75 mg	-	-	-	-
Pacientes de 6 a <12 años que pesen ≥30 kg y Pacientes de ≥12 años				
Mañana				
Comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	✓	-	✓	-
Comprimido de ivacaftor 150 mg	-	✓	-	✓
Noche				
Comprimido de ivacaftor 150 mg	-	-	-	-
* Continúe la dosis con comprimidos de tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor en días alternos.				

Inhibidores fuertes de CYP3A:

Cuando se administra de forma conjunta con inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), el régimen de dosificación debe ajustarse como en la Tabla 4 [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*, *Farmacología clínica (12.3)*, e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

Tabla 4: Calendario de dosificación para el uso concomitante de SYMDEKO con inhibidores fuertes de CYP3A			
	Día 1	Día 2 y Día 3	Día 4*
Pacientes de 6 a <12 años que pesen <30 kg			
Mañana			
Comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	✓	-	✓
Noche†			
Comprimido de ivacaftor 75 mg	-	-	-
Pacientes de 6 a <12 años que pesen ≥30 kg y Pacientes de ≥12 años			
Mañana			
Comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	✓	-	✓
Noche†			
Comprimido de ivacaftor 150 mg	-	-	-
* Continúe tomando las dosis de tezacaftor/ivacaftor dos veces por semana, aproximadamente con 3 a 4 días de diferencia.			
† No se debe tomar la dosis de la noche de ivacaftor ningún día.			

Se deben evitar los alimentos o bebidas que contengan toronja (pomelo) durante el tratamiento con SYMDEKO [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

3 FORMAS DE POSOLOGÍA Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: comprimidos combinados de dosis fija de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg empaquetados con comprimidos de ivacaftor 75 mg.

- Los comprimidos de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg son blancos, con forma de cápsula y están grabados con 'V50' en un lado y son lisos del otro.
- Los comprimidos de ivacaftor 75 mg son de color celeste, tienen forma de cápsula y tienen impreso 'V 75' en tinta negra en un lado y son lisos en el otro.

Comprimidos: comprimidos combinados de dosis fija de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg empaquetados con comprimidos de ivacaftor 150 mg.

- Los comprimidos de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg son amarillos, con forma de cápsula y están grabados con 'V100' en un lado y son lisos en el otro.
- Los comprimidos de ivacaftor 150 mg son de color celeste, tienen forma de cápsula y tienen impreso 'V 150' en tinta negra en un lado y son lisos en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Elevaciones de transaminasas (AST/ALT)

Se han observado transaminasas elevadas en pacientes con FQ tratados con SYMDEKO, así como con monoterapia de ivacaftor. Se recomiendan evaluaciones de transaminasas (ALT y AST) para todos los pacientes antes de iniciar SYMDEKO, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas, debe considerarse monitorear con mayor frecuencia. En caso de elevaciones significativas de las transaminasas, por ejemplo, pacientes con ALT o AST >5 el límite superior de lo normal (ULN, por sus siglas en inglés), o ALT o AST >3 veces el ULN con bilirrubina >2 veces el ULN, se debe interrumpir la dosis y realizar pruebas de laboratorio seguidas de cerca hasta que se resuelvan las anomalías. Una vez que se resuelvan las elevaciones de transaminasas deben considerarse los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento [consulte *Reacciones adversas (6)*].

5.2 Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen casos de anafilaxia, posteriores a la comercialización [consulte *Reacciones adversas (6.2)*]. Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves durante el tratamiento, suspenda SYMDEKO e inicie el procedimiento correspondiente. Considere los beneficios y los riesgos para cada paciente antes de decidir si reanudar o no el tratamiento con SYMDEKO.

5.3 Uso concomitante con inductores de CYP3A

La exposición a ivacaftor se reduce significativamente y la exposición a tezacaftor puede reducirse mediante el uso concomitante de inductores de CYP3A, lo que puede reducir la eficacia terapéutica de SYMDEKO. Por lo tanto, no se recomienda la administración de forma conjunta con inductores fuertes de CYP3A [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*, *Farmacología clínica (12.3)*, e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

5.4 Cataratas

Se han informado casos de opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos tratados con SYMDEKO, así como con la monoterapia de ivacaftor. Aunque en algunos casos estuvieron presentes otros factores de riesgo (como el uso de corticoesteroides o la exposición a la radiación), no se puede excluir un posible riesgo atribuible al tratamiento con SYMDEKO. Se recomiendan exámenes oftalmológicos de referencia y de seguimiento en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con SYMDEKO. [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 este prospecto:

- Elevaciones de transaminasas [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Cataratas [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]

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 general de SYMDEKO se basa en datos de 1001 pacientes en tres ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo: dos ensayos de grupos paralelos de 12 y 24 semanas de duración y un ensayo de diseño cruzado de 8 semanas de duración. Los pacientes elegibles también pudieron participar en un estudio de seguridad de extensión abierto (hasta 96 semanas de SYMDEKO). En los tres ensayos controlados con placebo (Ensayos 1, 2 y 3), un total de 496 pacientes con FQ de 12 años o más recibieron al menos una dosis de SYMDEKO. La proporción de pacientes que interrumpieron prematuramente el medicamento del estudio debido a reacciones adversas fue del 1.6 % para los pacientes tratados con SYMDEKO y del 2.0 % para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas graves, que los investigadores consideraron relacionadas o no con el medicamento, que ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con SYMDEKO en comparación con el placebo incluyeron síndrome de obstrucción intestinal distal, 3 (0.6 %) pacientes tratados con SYMDEKO frente a 0 con placebo. No hubo muertes en los ensayos controlados con placebo y hubo una muerte en el estudio de extensión abierto debido a insuficiencia respiratoria e infección por influenza en un paciente que había suspendido SYMDEKO siete semanas antes.

El perfil de seguridad de SYMDEKO fue generalmente similar en todos los subgrupos de pacientes, incluido el análisis por edad, sexo, porcentaje inicial de volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁, por sus siglas en inglés) (ppFEV₁) predictivo y regiones geográficas.

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en ≥3 % de los pacientes tratados con SYMDEKO que también ocurrieron en una tasa mayor que en los pacientes tratados con placebo en los ensayos de grupos paralelos controlados con placebo de 12 y 24 semanas (Ensayos 1 y 3).

Reacciones adversas (término preferido)	SYMDEKO N=334 n (%)	Placebo N=343 n (%)
Dolor de cabeza	49 (15)	44 (13)
Náuseas	29 (9)	24 (7)
Congestión de los senos paranasales	13 (4)	6 (2)
Mareos	12 (4)	8 (2)

Los datos de seguridad de los siguientes ensayos son similares a los observados en los Ensayos 1 y 3:

- Un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas en 244 pacientes con FQ de 12 años o más que fueron heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se prevé responda a tezacaftor/ivacaftor (Ensayo 2).
- Un estudio abierto de 24 semanas en 70 pacientes con FQ desde 6 años hasta menos de 12 años que eran homocigotos para la mutación *F508del* o heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se prevé responda a tezacaftor/ivacaftor (Ensayo 4).

Anomalías de laboratorio

Elevaciones de transaminasas

Durante los ensayos controlados con placebo en pacientes de 12 años o más, la incidencia de transaminasas máximas (ALT o AST) >8, >5 y >3 veces más que el límite superior de lo normal (ULN) fue similar entre los pacientes tratados con SYMDEKO y los pacientes tratados con placebo; 0.2 %, 1.0 % y 3.4 % en pacientes tratados con SYMDEKO y 0.4 %, 1.0 % y 3.4 % en pacientes tratados con placebo. Un paciente (0.2 %) con SYMDEKO y 2 pacientes (0.4 %) con placebo interrumpieron permanentemente el tratamiento por las transaminasas elevadas. Ningún paciente tratado con SYMDEKO experimentó una elevación de transaminasas >3 veces el ULN asociada con una elevación de la bilirrubina total de >2 veces el ULN.

Durante el estudio abierto de 24 semanas en pacientes desde 6 años hasta menos de 12 años (Ensayo 4), la incidencia de transaminasas máximas (ALT o AST) >8, >5 y >3 veces el ULN fue del 1.4 %, 4.3 % y 10.0 %, respectivamente. Ningún paciente tratado con SYMDEKO experimentó una elevación de transaminasas >3 veces el ULN asociada con una elevación de la bilirrubina total de >2 veces el ULN o interrumpió el tratamiento con SYMDEKO debido a elevaciones de transaminasas.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de SYMDEKO después de su aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia

Piel: erupción

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a tezacaftor/ivacaftor

7.1 Inductores de CYP3A

Tezacaftor e ivacaftor son sustratos de CYP3A (ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A). El uso concomitante de inductores de CYP3A puede resultar en exposiciones reducidas y, por lo tanto, en una eficacia reducida de SYMDEKO. La administración de forma conjunta de ivacaftor con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A, redujo significativamente la exposición a ivacaftor (área bajo la curva [ABC]) en un 89 %. También se puede esperar que la exposición al tezacaftor disminuya significativamente durante la administración de forma conjunta con inductores fuertes de CYP3A. Por lo tanto, no se recomienda la administración de forma conjunta de SYMDEKO con inductores fuertes de CYP3A [*consulte Advertencias y precauciones (5.3), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

Algunos ejemplos de inductores fuertes de CYP3A incluyen los siguientes:

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

7.2 Inhibidores de CYP3A

La administración de forma conjunta con itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A, aumentó la exposición al tezacaftor (ABC) en 4.0 veces y al ivacaftor en 15.6 veces. Cuando se administra de forma conjunta con inhibidores fuertes de CYP3A, se debe ajustar el régimen de dosificación de SYMDEKO [*consulte Posología y administración (2.4), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

Algunos ejemplos de inhibidores fuertes de la CYP3A incluyen los siguientes:

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

La administración de forma conjunta de fluconazol aumentó la exposición a ivacaftor (ABC) en 3.0 veces. La simulación sugirió que la administración de forma conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, puede aumentar la exposición al tezacaftor (ABC) en aproximadamente 2.0 veces. Cuando se administra de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP3A, se debe ajustar el régimen de dosificación de SYMDEKO [*consulte Posología y administración (2.4), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

Algunos ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A incluyen los siguientes:

- fluconazol
- eritromicina

La administración de forma conjunta de SYMDEKO con jugo de toronja (pomelo), que contiene uno o más componentes que inhiben moderadamente el CYP3A, puede incrementar la exposición al tezacaftor e ivacaftor; por lo tanto, se deben evitar los alimentos o bebidas que contengan toronja (pomelo) durante el tratamiento con SYMDEKO [*consulte Posología y administración (2.4), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

7.3 Ciprofloxacina

La administración de forma conjunta de SYMDEKO con ciprofloxacina no tuvo ningún efecto significativo en la exposición al tezacaftor o al ivacaftor. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis durante la administración concomitante de SYMDEKO con ciprofloxacina [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Posibilidad de que tezacaftor/ivacaftor afecte a otros medicamentos

7.4 Sustratos de CYP3A

La administración de forma conjunta de SYMDEKO con midazolam (oral), un sustrato sensible de CYP3A, no afectó la exposición al midazolam. No es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A cuando se administran de forma conjunta con SYMDEKO [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.5 Sustratos de CYP2C9

Ivacaftor puede inhibir el CYP2C9; por lo tanto, se recomienda monitorear el índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) durante la administración conjunta de SYMDEKO con warfarina. Otros productos medicinales para los que SYMDEKO puede aumentar la exposición incluyen glimepirida y glipizida; estos productos medicinales se deben usar con precaución [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.6 Digoxina y otros sustratos de P-gp

La administración de forma conjunta de SYMDEKO con digoxina, un sustrato sensible de P-gp, aumentó 1.3 veces la exposición a la digoxina, lo que concuerda con una inhibición débil de P-gp por parte de ivacaftor. La administración de SYMDEKO puede aumentar la exposición sistémica de medicamentos que son sustratos sensibles de P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Cuando se usa de forma concomitante con digoxina u otros sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho, como ciclosporina, everolímús, sirolímús y tacrolímús, se debe tener precaución y realizar un monitoreo adecuado [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.7 Anticonceptivos hormonales

SYMDEKO se ha estudiado con un anticonceptivo oral de etinilestradiol/noretindrona y se encontró que no tiene un efecto significativo sobre la exposición del anticonceptivo hormonal. No se espera que SYMDEKO modifique la eficacia de los anticonceptivos hormonales [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

Existen datos humanos limitados e incompletos procedentes de ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización sobre el uso de SYMDEKO o sus componentes individuales, tezacaftor e ivacaftor, en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al medicamento. Aunque no existen estudios de reproducción en animales con la administración concomitante de tezacaftor e ivacaftor, se realizaron estudios separados de reproducción y desarrollo con tezacaftor e ivacaftor en ratas y conejas preñadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de tezacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró teratogenicidad ni efectos adversos en el desarrollo en las dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 3 veces la exposición a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) en ratas y 0.2 veces la MRHD en conejos (basada en la suma de las ABC para tezacaftor y el metabolito M1). La administración oral de ivacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró teratogenicidad ni efectos adversos en el desarrollo a dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta aproximadamente 6 y 16 veces la exposición a la MRHD, respectivamente. No se observaron efectos adversos del desarrollo después de la administración oral de tezacaftor ni ivacaftor a ratas preñadas desde el período de organogénesis y a través de la lactancia con dosis que produjeron exposiciones maternas de, aproximadamente, 1 y 4 veces las exposiciones a la MRHD, respectivamente (*consulte Datos*).

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

Datos

Datos de animales

Tezacaftor

En un estudio del desarrollo embrionario en ratas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 6 a 17, tezacaftor no demostró efectos teratogénicos y no afectó la supervivencia ni el desarrollo del feto con exposiciones hasta 3 veces la MRHD (según la suma de las ABC para tezacaftor y el metabolito M1 en dosis maternas de administración oral de hasta 100 mg/kg/día). En un estudio del desarrollo embrionario en conejas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 20, tezacaftor no demostró efectos teratogénicos y no afectó la supervivencia ni el desarrollo del feto con exposiciones hasta 0.2 veces la MRHD (según la suma de las ABC para tezacaftor y el metabolito M1 en dosis maternas de administración oral de hasta 25 mg/kg/día). Se observaron pesos corporales fetales más bajos en conejas a una dosis tóxica para la madre que produjo exposiciones aproximadamente 1 vez la MRHD (a una dosis materna de 50 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal (PPND, por sus siglas en inglés) en ratas preñadas que recibieron dosis desde el día 6 de la gestación hasta el día 18 de la lactancia, tezacaftor no tuvo efectos adversos en el desarrollo de las crías a una exposición de aproximadamente 1 vez la MRHD (según las ABC sumadas de tezacaftor y el metabolito M1 a una dosis materna de 25 mg/kg/día). La disminución del peso corporal fetal y los retrasos en el desarrollo temprano en el desprendimiento del pabellón auricular, la apertura de los ojos y el reflejo de enderezamiento ocurrieron con una dosis tóxica para la madre (basada en la pérdida de peso materna) que produjo exposiciones aproximadamente 2 veces la exposición a la MRHD (según las ABC sumadas para tezacaftor y el metabolito M1 a una dosis oral materna de 50 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de tezacaftor en ratas preñadas.

Ivacaftor

En un estudio del desarrollo embrionario en ratas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 17, ivacaftor no demostró efectos teratogénicos y no afectó la supervivencia del feto con exposiciones hasta 6 veces la MRHD (según la suma de las ABC para ivacaftor y sus metabolitos a una dosis oral materna de 200 mg/kg/día). En un estudio del desarrollo embrionario en conejas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 19, ivacaftor no demostró efectos teratogénicos y no afectó el desarrollo ni la supervivencia del feto con exposiciones hasta 16 veces la MRHD (según una ABC de ivacaftor en dosis maternas de administración oral de hasta 100 mg/kg/día). En un estudio del PPND en ratas preñadas que recibieron dosis desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia, ivacaftor no tuvo efectos en el parto o en el crecimiento ni en el desarrollo de las crías en exposiciones de hasta 4 veces la MRHD (en función de la suma de las ABC para ivacaftor y sus metabolitos con dosis maternas orales de hasta 100 mg/kg/día). Se observó una disminución del peso corporal fetal a una dosis tóxica para la madre que produjo exposiciones de 6 veces la MRHD. Se observó transferencia placentaria de ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No existe información sobre la presencia de tezacaftor ni ivacaftor en la leche materna en humanos, los efectos en el bebé lactante o los efectos en la producción de leche. Tanto tezacaftor como ivacaftor se excretan en la leche de ratas lactantes (consulte *Datos*). Los beneficios de desarrollo y salud de la lactancia deben considerarse en conjunto con la necesidad clínica de SYMDEKO que tiene la madre y con cualquier efecto adverso posible en el niño lactante que surja de SYMDEKO o de la condición subyacente de la madre.

Datos

Tezacaftor

Se demostró la excreción láctea de tezacaftor en ratas 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 ABC_{0-72h}).

Ivacaftor

Se demostró la excreción láctea de ivacaftor en ratas después de una dosis oral única (100 mg/kg) de ¹⁴C-ivacaftor administrado a hembras 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 de la ABC_{0-24h}).

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de SYMDEKO para el tratamiento de la FQ en pacientes pediátricos desde 6 hasta menos de 18 años que son homocigotos para la mutación *F508del* o que tienen al menos una mutación en el gen *CFTR* que responde a tezacaftor/ivacaftor a partir de datos *in vitro* o evidencia clínica [consulte *Farmacología clínica (12.1)* y *Estudios clínicos (14)*].

Los ensayos clínicos incluyeron a los siguientes pacientes con FQ:

- De 12 años a 18 años que son homocigotos para la mutación *F508del* [consulte *Reacciones adversas (6)* y *Estudios clínicos (14)*].
- De 12 años a 18 años que son heterocigóticos para la mutación *F508del* y tienen una segunda mutación con respuesta prevista a tezacaftor/ivacaftor [consulte *Reacciones adversas (6)* y *Estudios clínicos (14)*].
- 6 años a menos de 12 años que son homocigotos para la mutación *F508del* o heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se prevé responda a tezacaftor/ivacaftor [consulte *Reacciones adversas (6)* y *Farmacología clínica (12)*].

La eficacia de SYMDEKO en pacientes desde 6 años hasta menos de 12 años se extrapoló de pacientes de 12 años o más con el apoyo de análisis farmacocinéticos poblacionales que muestran niveles de exposición similares a tezacaftor e ivacaftor en pacientes de 6 a menos de 12 años y en pacientes de 12 años y más [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. La seguridad de SYMDEKO en esta población se derivó de un ensayo clínico abierto de 24 semanas en 70 pacientes desde 6 años hasta menos de 12 años (edad media en la selección: 8.1 años) a los que se les administró ya sea tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg e ivacaftor 75 mg o tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg e ivacaftor 150 mg, con 12 horas de diferencia (Ensayo 4). El perfil de seguridad para los pacientes de este ensayo fue similar al observado en los Ensayos 1 y 3 [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de SYMDEKO en pacientes con FQ menores de 6 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 (0.25 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. Este descubrimiento no ha sido observado en animales de más edad.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de SYMDEKO no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh). Se recomienda una dosis reducida de SYMDEKO para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática aguda (Clase C de Child-Pugh), pero se espera que la exposición de tezacaftor/ivacaftor sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, debe usarse con precaución, con una dosis reducida en pacientes con insuficiencia hepática aguda después de evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento [consulte Posología y administración (2.3), Farmacología clínica (12.3), e Información de asesoramiento para el paciente (17)].

8.7 Insuficiencia renal

SYMDEKO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada o aguda ni en pacientes con enfermedad renal terminal. No se recomienda ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal aguda o enfermedad renal en etapa terminal [Farmacología clínica (12.3)].

8.8 Pacientes con disfunción pulmonar aguda

El Ensayo 1 y el Ensayo 2 incluyeron un total de 39 pacientes tratados con SYMDEKO con ppFEV₁ <40 al inicio del estudio (rango 30 a 40); 23 pacientes en el Ensayo 1 y 16 pacientes en el Ensayo 2. Hubo 24 pacientes tratados con placebo en el Ensayo 1, 15 pacientes tratados con placebo y 13 pacientes tratados con ivacaftor en el Ensayo 2, con ppFEV₁ <40 al inicio. La seguridad y eficacia en este subgrupo fueron comparables a los resultados generales observados en los Ensayos 1 y 2.

10 SOBREDOSIS

No hay disponible un antídoto específico para la sobredosis con SYMDEKO. El tratamiento para la sobredosis consiste en medidas generales complementarias, que incluyen monitorear los signos vitales y observar el estado clínico del paciente.

11 DESCRIPCIÓN

SYMDEKO se presenta en forma conjunta como un comprimido de combinación de dosis fija de tezacaftor/ivacaftor y un comprimido de ivacaftor. Ambos comprimidos son para administración oral.

Comprimidos combinados de dosis fija de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg y comprimidos de ivacaftor 75 mg:

El comprimido de combinación de dosis fija de tezacaftor/ivacaftor está disponible como un comprimido recubierto con película de color blanco, en forma de cápsula, que contiene tezacaftor 50 mg, ivacaftor 75 mg y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa de sodio, hipromelosa, succinato de acetato de hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento del comprimido contiene HPMC/hipromelosa 2910, hidroxipropilcelulosa, talco y dióxido de titanio.

El comprimido de ivacaftor está disponible como un comprimido recubierto con película de color celeste, con forma de cápsula, que contiene 75 mg de ivacaftor y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, succinato de acetato de hipromelosa, monohidrato de lactosa, 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.

Comprimidos combinados de dosis fija de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg y comprimidos de ivacaftor 150 mg:

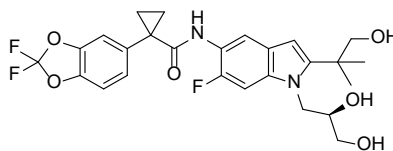
El comprimido de combinación de dosis fija de tezacaftor/ivacaftor está disponible como un comprimido recubierto con película de color amarillo, en forma de cápsula, que contiene tezacaftor 100 mg, ivacaftor 150 mg y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa de sodio, hipromelosa, succinato de acetato de hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento del comprimido contiene HPMC/hipromelosa 2910, hidroxipropilcelulosa, óxido de hierro amarillo, talco y dióxido de titanio.

El comprimido de ivacaftor está disponible como un comprimido recubierto con película de color celeste, con forma de cápsula, que contiene 150 mg de ivacaftor y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, succinato de acetato de hipromelosa, monohidrato de lactosa, 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 SYMDEKO se describen a continuación.

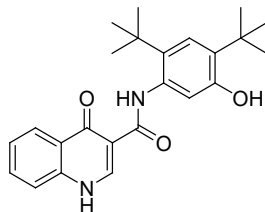
Tezacaftor

Tezacaftor es un polvo de color blanco a blancuzco que es prácticamente insoluble en agua (<5 microgramos/ml). El nombre químico de tezacaftor es 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-yl)-1H-indol-5-il}ciclopropano-1-carboxamida. Su fórmula molecular es C₂₆H₂₇N₂F₃O₆ y su peso molecular es 520.50. Tezacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



Ivacaftor

Ivacaftor es un polvo de color blanco a blancuzco 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. Ivacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Tezacaftor facilita el procesamiento celular y el tráfico de formas mutantes seleccionadas de CFTR (incluido F508del-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR madura entregada a la superficie celular. Ivacaftor es un potenciador de CFTR que facilita un mayor transporte de cloruro al potenciar la probabilidad de apertura de canal (o activación) de la proteína CFTR en la superficie celular. Para que ivacaftor funcione, la proteína CFTR debe estar presente en la superficie celular. Ivacaftor puede potenciar la proteína CFTR entregada a la superficie celular por tezacaftor, lo que conduce a una mejora adicional del transporte de cloruro en comparación con cualquier agente solo. El efecto combinado de tezacaftor e ivacaftor es una mayor cantidad y función de CFTR en la superficie celular, lo que resulta en aumentos en el transporte de cloruro.

Ensayo del transporte de cloruro a través de CFTR en células tiroideas de ratas Fischer (FRT) que expresan CFTR mutante

La respuesta de transporte de cloruro de la proteína CFTR mutante a tezacaftor/ivacaftor se determinó en estudios de electrofisiología en cámara de Ussing, utilizando un panel de líneas celulares FRT transfectadas con mutaciones individuales de *CFTR*. Tezacaftor/ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en las células FRT que expresan mutaciones de *CFTR* que permiten que la proteína CFTR se inserte en la superficie de la célula.

El umbral de respuesta al cloruro *in vitro* se designó como un aumento neto de, al menos, 10 % de lo normal por sobre el valor inicial, dado que es predictivo o se espera razonablemente que prediga el beneficio clínico. Para mutaciones individuales, la magnitud del cambio neto con respecto al valor inicial en el transporte de cloruro mediado por CFTR *in vitro* no se correlaciona con la magnitud de la respuesta clínica.

Tenga en cuenta que las mutaciones del sitio de empalme no se pueden estudiar en el ensayo FRT.

En la Tabla 6 se enumeran las mutaciones de *CFTR* que responden en función de (1) una respuesta clínica de FEV₁ o (2) los datos *in vitro* en células FRT, lo que indica que tezacaftor/ivacaftor aumenta el transporte de cloruro al menos un 10 % de lo normal con respecto al valor inicial. No se espera que las mutaciones del gen *CFTR* que no respondan a ivacaftor solo respondan a SYMDEKO excepto para los homocigotos F508del.

Tabla 6: Lista de mutaciones del gen <i>CFTR</i> que producen la proteína CFTR y que responden a SYMDEKO					
<i>546insCTA</i>	<i>E92K</i>	<i>G576A</i>	<i>L346P</i>	<i>R117G</i>	<i>S589N</i>
<i>711+3A→G*</i>	<i>E116K</i>	<i>G576A;R668C†</i>	<i>L967S</i>	<i>R117H</i>	<i>S737F</i>
<i>2789+5G→A*</i>	<i>E193K</i>	<i>G622D</i>	<i>L997F</i>	<i>R117L</i>	<i>S912L</i>
<i>3272-26A→G*</i>	<i>E403D</i>	<i>G970D</i>	<i>L1324P</i>	<i>R117P</i>	<i>S945L*</i>
<i>3849+10kbC→T*</i>	<i>E588V</i>	<i>G1069R</i>	<i>L1335P</i>	<i>R170H</i>	<i>S977F*</i>
<i>A120T</i>	<i>E822K</i>	<i>G1244E</i>	<i>L1480P</i>	<i>R258G</i>	<i>S1159F</i>
<i>A234D</i>	<i>E831X</i>	<i>G1249R</i>	<i>M152V</i>	<i>R334L</i>	<i>S1159P</i>
<i>A349V</i>	<i>F191V</i>	<i>G1349D</i>	<i>M265R</i>	<i>R334Q</i>	<i>S1251N</i>
<i>A455E*</i>	<i>F311del</i>	<i>H939R</i>	<i>M952I</i>	<i>R347H*</i>	<i>S1255P</i>
<i>A554E</i>	<i>F311L</i>	<i>H1054D</i>	<i>M952T</i>	<i>R347L</i>	<i>T338I</i>
<i>A1006E</i>	<i>F508C</i>	<i>H1375P</i>	<i>P5L</i>	<i>R347P</i>	<i>T1036N</i>
<i>A1067T</i>	<i>F508C;S1251N†</i>	<i>I148T</i>	<i>P67L*</i>	<i>R352Q*</i>	<i>T1053I</i>
<i>D110E</i>	<i>F508del ^</i>	<i>I175V</i>	<i>P205S</i>	<i>R352W</i>	<i>V201M</i>
<i>D110H*</i>	<i>F575Y</i>	<i>I336K</i>	<i>Q98R</i>	<i>R553Q</i>	<i>V232D</i>
<i>D192G</i>	<i>F1016S</i>	<i>I601F</i>	<i>Q237E</i>	<i>R668C</i>	<i>V562I</i>
<i>D443Y</i>	<i>F1052V</i>	<i>I618T</i>	<i>Q237H</i>	<i>R751L</i>	<i>V754M</i>
<i>D443Y;G576A;R668C †</i>	<i>F1074L</i>	<i>I807M</i>	<i>Q359R</i>	<i>R792G</i>	<i>V1153E</i>
<i>D579G*</i>	<i>F1099L</i>	<i>I980K</i>	<i>Q1291R</i>	<i>R933G</i>	<i>V1240G</i>
<i>D614G</i>	<i>G126D</i>	<i>I1027T</i>	<i>R31L</i>	<i>R1066H</i>	<i>V1293G</i>
<i>D836Y</i>	<i>G178E</i>	<i>I1139V</i>	<i>R74Q</i>	<i>R1070Q</i>	<i>W1282R</i>
<i>D924N</i>	<i>G178R</i>	<i>I1269N</i>	<i>R74W</i>	<i>R1070W*</i>	<i>Y109N</i>
<i>D979V</i>	<i>G194R</i>	<i>I1366N</i>	<i>R74W;D1270N†</i>	<i>R1162L</i>	<i>Y161S</i>
<i>D1152H*</i>	<i>G194V</i>	<i>K1060T</i>	<i>R74W;V201M†</i>	<i>R1283M</i>	<i>Y1014C</i>
<i>D1270N</i>	<i>G314E</i>	<i>L15P</i>	<i>R74W;V201M;D1270N†</i>	<i>R1283S</i>	<i>Y1032C</i>
<i>E56K</i>	<i>G551D</i>	<i>L206W*</i>	<i>R75Q</i>	<i>S549N</i>	
<i>E60K</i>	<i>G551S</i>	<i>L320V</i>	<i>R117C*</i>	<i>S549R</i>	

* Datos clínicos de estas mutaciones en estudios clínicos [consulte Estudios clínicos (14.1 y 14.2)].
^ Un paciente debe tener dos copias de la mutación *F508del* o al menos una copia de una mutación sensible presentada en la Tabla 6 para estar indicado.
† 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.

12.2 Farmacodinámica

Efectos sobre el cloruro en el sudor

En el Ensayo 1 (pacientes de 12 años o más que eran homocigotos para la mutación *F508del*), la diferencia de tratamiento entre SYMDEKO y el placebo en el cambio absoluto medio desde el valor inicial del cloruro en el sudor hasta la semana 24 fue de -10.1 mmol/l (IC del 95 %: -11.4, -8.8).

En el Ensayo 2 (pacientes de 12 años o más que eran heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se prevé responda a tezacaftor/ivacaftor), la diferencia de tratamiento en el cambio absoluto medio desde el valor inicial del cloruro en el sudor hasta la semana 8 fue de -9.5 mmol/l (IC del 95 %: -11.7, -7.3) entre SYMDEKO y el placebo, y -4.5 mmol/l (IC del 95 %: -6.7, -2.3) entre ivacaftor y el placebo.

En el Ensayo 4 (pacientes desde 6 años hasta menos de 12 años) se observó una reducción del cloruro en el sudor desde el inicio hasta la semana 4 y se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. El cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el inicio hasta la semana 24 fue de -14.5 mmol/l (IC del 95 %: -17.4, -11.6).

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 3 veces mayor que la dosis máxima recomendada aprobada, tezacaftor no prolonga el intervalo de QT en ningún grado clínicamente relevante.

En un estudio separado de ivacaftor que evaluó dosis de hasta 3 veces la dosis máxima recomendada aprobada, ivacaftor no prolonga el intervalo de QT en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de tezacaftor e ivacaftor es similar entre voluntarios adultos sanos y pacientes con FQ. Después de la dosis de tezacaftor una vez por día y de ivacaftor dos veces por día en pacientes con FQ, las concentraciones plasmáticas de tezacaftor e ivacaftor alcanzan el estado estacionario dentro de los 8 días y dentro de los 3 a 5 días, respectivamente, después de comenzar el tratamiento. En estado estacionario, el índice de acumulación es de aproximadamente 1.5 para tezacaftor y 2.2 para ivacaftor. Las exposiciones de tezacaftor (administrado solo o en combinación con ivacaftor) aumentan de una manera aproximadamente proporcional a la dosis con dosis crecientes de 10 mg a 300 mg una vez por día. Los parámetros farmacocinéticos clave para tezacaftor e ivacaftor en estado estacionario se muestran en la Tabla 7.

	Medicamento	C _{máx.} (mcg/ml)	Eficacia t _½ (h)	ABC _{0-24 h} o ABC _{0-12 h} (mcg·h/ml)*
Tezacaftor 100 mg una vez por día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas	Tezacaftor	5.95 (1.50)	15.0 (3.44)	84.5 (27.8)
	Ivacaftor	1.17 (0.424)	13.7 (6.06)	11.3 (4.60)
* ABC _{0-24 h} para tezacaftor y ABC _{0-12 h} para ivacaftor				

Absorción

Después de administrarse una dosis única en sujetos sanos en estado posprandial, tezacaftor se absorbió con una mediana (rango) de tiempo hasta alcanzar una concentración (t_{máx.}) máxima de 4 horas, aproximadamente (de 2 a 6 horas). La mediana (rango) t_{máx.} de ivacaftor fue, aproximadamente, de 6 horas (de 3 a 10 horas) en estado posprandial.

Cuando se administró una dosis única de tezacaftor/ivacaftor junto con alimentos que contienen grasas, la exposición a tezacaftor fue similar y la exposición a ivacaftor fue aproximadamente 3 veces mayor que cuando se administró en ayunas.

Distribución

Tezacaftor se une aproximadamente en un 99 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Ivacaftor se une aproximadamente en un 99 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida alfa-1 y a la albúmina. Después de la administración oral de tezacaftor 100 mg una vez por día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas a pacientes con FQ en estado posprandial, la media (±SD) del volumen de distribución aparente de tezacaftor y de ivacaftor fue de 271 (157) l y 206 (82.9) l, respectivamente. Ni tezacaftor ni ivacaftor se dividen en forma preferencial en los glóbulos rojos humanos.

Eliminación

Después de la administración oral de tezacaftor 100 mg una vez por día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas a pacientes con FQ en estado posprandial, la media (±SD) para el volumen de la depuración aparente de tezacaftor e ivacaftor fue de 1.31 (0.41) y 15.7 (6.38) l/h, respectivamente. Después de una dosis en estado estacionario de tezacaftor en combinación con ivacaftor en pacientes con FQ, las semividas eficaces de tezacaftor y de ivacaftor fueron aproximadamente de 15 (3.44) y 13.7 (6.06) horas, respectivamente.

Metabolismo

Tezacaftor se metaboliza ampliamente en los seres humanos. Los datos *in vitro* sugirieron que tezacaftor es metabolizado principalmente por CYP3A4 y CYP3A5. Después de la administración oral de una dosis única de 100 mg de ¹⁴C-tezacaftor a sujetos masculinos sanos, M1, M2 y M5 fueron los tres metabolitos circulantes principales de tezacaftor en seres humanos. M1 tiene una potencia similar a la del tezacaftor y se considera que tiene actividad farmacológica. M2 tiene menos actividad farmacológica que tezacaftor o M1, y M5 no se considera que tenga actividad farmacológica. Otro metabolito circulante menor, M3, se forma mediante la glucuronidación directa del tezacaftor.

Ivacaftor también se metaboliza ampliamente en seres humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* señalaron que ivacaftor es metabolizado principalmente por CYP3A4 y CYP3A5. M1 y M6 son los dos metabolitos principales del ivacaftor en humanos. M1 tiene, aproximadamente, un sexto de la potencia de ivacaftor y se considera farmacológicamente activo. M6 no tiene actividad farmacológica.

Excreción

Después de la administración oral de ¹⁴C-tezacaftor, la mayor parte de la dosis (72 %) se eliminó en las heces (sin cambios o como metabolito M2) y cerca del 14 % se recuperó en la orina (la mayor parte como metabolito M2), lo que dio como resultado una recuperación general media del 86 % hasta 21 días después de la dosis. Menos del 1 % de la dosis administrada se excretó en la orina como tezacaftor sin cambios, y eso indica que la excreción renal no es la vía principal para la eliminación del tezacaftor en los seres humanos.

Luego de la administración oral de ivacaftor solo, la mayor parte del ivacaftor (87.8 %) se elimina en las heces tras la conversión metabólica. Hubo una eliminación mínima de ivacaftor y sus metabolitos en la orina (solo el 6.6 % del total de la radioactividad se recuperó en la orina) y se observó una excreción urinaria insignificante de ivacaftor en forma de medicamento inalterado.

Poblaciones específicas

Según los análisis farmacocinéticos (PK, por sus siglas en inglés) de la población, los parámetros de la exposición a la PK de tezacaftor/ivacaftor en niños y adolescentes (de 6 a <18 años) son similares al rango de las ABC que se observa en adultos cuando se administran en combinación.

Pacientes pediátricos desde 6 años hasta menos de 12 años

Grupo etario	Dosis	ABC de tezacaftor mcg·h/ml*	ABC de ivacaftor mcg·h/ml*
6 a <12 años ^		71.3 (28.3)	8.5 (3.34)
6 a <12 años (<30 kg)	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	56.7 (22.3)	6.92 (2.07)
6 a <12 años (≥30 kg) ^	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	92.7 (21.9)	10.8 (3.52)
^ Las exposiciones en un rango de peso de ≥30 kg se prevén en función del modelo PK poblacional			
* ABC _{0-24 h} para tezacaftor y ABC _{0-12 h} para ivacaftor			

Pacientes pediátricos desde 12 años hasta menos de 18 años

Después de la administración oral de los comprimidos de SYMDEKO, tezacaftor 100 mg una vez por día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas, la media (\pm SD) de las ABC para tezacaftor e ivacaftor fue de 97.1 (35.8) mcg·h/ml y 11.4 (5.50) mcg·h/ml, respectivamente, similar a la media de las ABC en pacientes adultos a los que se les administró los comprimidos de SYMDEKO, tezacaftor 100 mg una vez por día/ivacaftor 150 mg cada 12 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Después de múltiples dosis de tezacaftor e ivacaftor durante 10 días, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh, puntuación de 7 a 9) tuvieron un aumento aproximado del 36 % en ABC y un aumento del 10 % en C_{\max} para tezacaftor, y un aumento de 1.5 veces en ABC de ivacaftor en comparación con sujetos sanos de características demográficas similares. En un estudio separado, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh, puntuación de 7 a 9) tuvieron una C_{\max} de ivacaftor similar, pero tuvieron un aumento, aproximadamente, 2.0 veces mayor en $ABC_{0-\infty}$ de ivacaftor en comparación con sujetos sanos de características demográficas similares.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh, puntuación de 5 a 6) o aguda (Clase C de Child-Pugh, puntuación de 10 a 15) que reciben tratamiento con SYMDEKO. Se desconoce la magnitud del aumento de la exposición en los pacientes con insuficiencia hepática aguda, pero se espera que sea mayor que la observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada [*consulte Posología y administración (2.3), Administración en poblaciones específicas (8.6) e Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

Pacientes con insuficiencia renal

SYMDEKO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o aguda (depuración de la creatinina ≤ 30 ml/min) o en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal. En un estudio de farmacocinética realizado en seres humanos con tezacaftor solo, hubo una eliminación mínima de tezacaftor y sus metabolitos en la orina (solo se recuperó el 13.7 % de la radiactividad total en la orina con un 0.79 % en forma de medicamento inalterado).

En un estudio de farmacocinética realizado en seres humanos con ivacaftor solo, hubo una eliminación mínima de ivacaftor y sus metabolitos en la orina (solo se recuperó el 6.6 % de la radiactividad total en la orina).

En el análisis de farmacocinética de la población, los datos de 665 pacientes con tezacaftor o tezacaftor en combinación con ivacaftor en ensayos clínicos indicaron que la insuficiencia renal leve ($N=147$; eGFR 60 a menos de 90 ml/min/1.73 m²) y la insuficiencia renal moderada ($N=7$; eGFR 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m²) no afectaba significativamente la depuración de tezacaftor [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Pacientes de sexo masculino y femenino

Los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor y de ivacaftor son similares en pacientes de sexo masculino y femenino.

Estudios de interacciones farmacológicas

Los estudios de interacciones farmacológicas se realizaron con SYMDEKO y otros medicamentos que probablemente se administren de forma conjunta o que se usen comúnmente como sondas para estudios de interacción farmacocinética [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Possibilidad de que tezacaftor/ivacaftor afecte a otros medicamentos

Según se observó en los estudios clínicos (con rosiglitazona y desipramina, consulte la Tabla 9), ivacaftor no es un inhibidor de CYP2C8 ni de CYP2D6. Según los resultados *in vitro*, ivacaftor tiene el potencial de inhibir CYP3A y P-gp y también puede inhibir CYP2C9. *In vitro*, ivacaftor no fue un inductor de las isoenzimas CYP. Ivacaftor no es un inhibidor de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 ni OAT3.

Según los resultados *in vitro*, tezacaftor tiene un potencial bajo para inhibir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Tezacaftor tiene un bajo potencial para inducir CYP3A, aunque no es un inductor de CYP1A2 ni de CYP2B6. Tezacaftor tiene un potencial bajo para inhibir los transportadores P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT2, OAT1, o OAT3.

Según estudios clínicos con midazolam, SYMDEKO no es un inhibidor de CYP3A. La administración de forma conjunta de SYMDEKO con digoxina, un sustrato sensible de P-gp, aumentó la exposición de la digoxina en 1.3 veces. La administración de forma conjunta de SYMDEKO con un anticonceptivo oral de etinilestradiol/noretindrona no tuvo un efecto significativo en la exposición de los anticonceptivos hormonales. La administración de forma conjunta de SYMDEKO con pitavastatina, un sustrato de OATP1B1, no tuvo efectos de importancia clínica en la exposición de la pitavastatina.

Los efectos de tezacaftor y de ivacaftor (o de ivacaftor solo) en la exposición de los medicamentos administrados de forma conjunta se muestran en la Tabla 9 [*consulte Interacciones farmacológicas (7)*].

Possibilidad de que otros medicamentos afecten a tezacaftor/ivacaftor

Los estudios *in vitro* mostraron que ivacaftor y tezacaftor eran sustratos de las enzimas CYP3A (es decir, CYP3A4 y CYP3A5). La exposición a ivacaftor y a tezacaftor se reducirá por el uso concomitante de inductores de CYP3A y aumentará por el uso concomitante de inhibidores de CYP3A.

Los estudios *in vitro* mostraron que tezacaftor es un sustrato para el transportador de captación OATP1B1, y los transportadores de efluentes P-gp y BCRP. Tezacaftor no es un sustrato para OATP1B3. Los estudios *in vitro* mostraron que ivacaftor no es un sustrato para OATP1B1, OATP1B3 o P-gp.

Los efectos de los medicamentos administrados en forma conjunta en la exposición de tezacaftor y de ivacaftor (o de ivacaftor solo) se muestran en la Tabla 10 [*consulte Posología y administración (2.4) e Interacciones farmacológicas (7)*].

Tabla 9: Efecto de tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor en otros medicamentos					
Medicamento	Dosis y calendario		Efecto sobre la PK del medicamento	Relación de la media (CI del 90 %) de otros fármacos Sin efecto = 1.0	
	Dosis	TEZ/IVA o IVA		ABC	C_{máx.}
Midazolam	Dosis oral única de 2 mg	TEZ 100 mg/IVA 150 mg cada mañana + IVA 150 mg cada noche	↔ Midazolam	1.12 (1.01, 1.25)	1.13 (1.01, 1.25)
Digoxina	Dosis única de 0.5 mg	TEZ 100 mg/IVA 150 mg cada mañana + IVA 150 mg cada noche	↑ Digoxina	1.30 (1.17, 1.45)	1.32 (1.07, 1.64)
Anticonceptivo oral	Etinilestradiol/noretindrona 0.035 mg/1.0 mg una vez por día	TEZ 100 mg/IVA 150 mg cada mañana + IVA 150 mg cada noche	↔ Etinilestradiol	1.12 (1.03, 1.22)	1.15 (0.99, 1.33)
			↔ Noretindrona	1.05 (0.98, 1.12)	1.01 (0.87, 1.19)
Pitavastatina	2 mg de dosis única	TEZ 100 mg/IVA 150 mg cada mañana + IVA 150 mg cada noche	↑ Pitavastatina*	1.24 (1.17, 1.31)	0.977 (0.841, 1.14)
Rosiglitazona	Dosis oral única de 4 mg	IVA 150 mg dos veces por día	↔ Rosiglitazona	0.975 (0.897, 1.06)	0.928 (0.858, 1.00)
Desipramina	Dosis única de 50 mg	IVA 150 mg dos veces por día	↔ Desipramina	1.04 (0.985, 1.10)	1.00 (0.939, 1.07)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio. IC = intervalo de confianza; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; PK = farmacocinética
* El efecto no tiene importancia clínica, no es necesario un ajuste de la dosis

Tabla 10: Efecto de otros medicamentos en tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor					
Medicamento	Dosis y calendario		Efecto sobre la PK de TEZ/IVA	Relación de la media (IC del 90 %) de tezacaftor e ivacaftor Sin efecto = 1.0	
	Dosis	TEZ/IVA o IVA		ABC	C_{máx.}
Itraconazol	200 mg dos veces por día el día 1, seguido de 200 mg una vez por día	TEZ 25 mg + 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)
Ciprofloxacina	750 mg dos veces por día	TEZ 50 mg + IVA 150 mg dos veces por día	↔ 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)
Anticonceptivo oral	Noretindrona/etinilestradiol 1.0 mg/0.035 mg una vez por día	TEZ 100 mg/IVA 150 mg cada mañana + IVA 150 mg cada noche	↔ Tezacaftor	1.01 (0.963, 1.05)	1.01 (0.933, 1.09)
			↔ Ivacaftor	1.03 (0.960, 1.11)	1.03 (0.941, 1.14)
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 de 200 mg una vez por día	IVA 150 mg dos veces por día	↑ Ivacaftor	2.95 (2.27, 3.82)	2.47 (1.93, 3.17)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio. IC = intervalo de confianza; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; PK = farmacocinética
* El efecto no tiene importancia clínica, no es necesario un ajuste de la dosis

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad ni de deterioro de la fertilidad con la combinación de tezacaftor e ivacaftor; sin embargo, a continuación se describen estudios realizados por separado de tezacaftor y de ivacaftor.

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 2 y 3 veces la MRHD, en función de la suma de las ABC 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 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 la ABC de tezacaftor y el metabolito M1).

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 9 veces la MRHD, respectivamente, en función de la suma de las ABC 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.

Ivacaftor afectó los índices de fertilidad y desempeño reproductivo en ratas macho y hembra con una dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 9 y 6 veces la MRHD, respectivamente, en función de la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos). Se observaron aumentos en el diestro prolongado en hembras con dosis de 200 mg/kg/día. Ivacaftor también aumentó la cantidad de hembras cuyos embriones fueron todos inviábiles y disminuyó los cuerpos lúteos, las implantaciones y los embriones viables en ratas con dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la MRHD, en función de la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos) cuando las hembras 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 aguda. No se observaron efectos en los índices de fertilidad y desempeño reproductivo de los machos y las hembras tratados con una dosis de ≤ 100 mg/kg/día (aproximadamente 6 y 4 veces mayor, respectivamente, que la MRHD, en función de la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Rango de dosis:

La selección de la dosis para el programa clínico consistió, principalmente, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, con varias cohortes, el cual incluyó 176 pacientes con FQ (homocigotos para la mutación *F508del*) de 18 años o más con $ppFEV_1 \geq 40$ en la selección. En el estudio, 34 y 106 pacientes, respectivamente, recibieron tezacaftor en dosis diarias de 10 mg, 30 mg, 100 mg o 150 mg solo o en combinación con ivacaftor 150 mg cada 12 h, y 33 pacientes recibieron placebo. Durante el período de tratamiento de 28 días, se observaron aumentos dependientes de la dosis en el cambio medio de $ppFEV_1$ respecto del valor inicial con tezacaftor en combinación con ivacaftor. Tezacaftor/ivacaftor en general tuvo un efecto de tratamiento medio mayor que tezacaftor administrado solo. No se observaron efectos adicionales en dosis con tezacaftor mayores que 100 mg por día.

Eficacia:

La eficacia de SYMDEKO en pacientes con FQ de 12 años o más se evaluó en tres ensayos doble ciego controlados por placebo (Ensayos 1, 2 y 3).

El Ensayo 1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dos grupos, de 24 semanas de duración, en pacientes con FQ que eran homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*.

El Ensayo 2 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 períodos, 3 tratamientos y 8 semanas de duración en pacientes con FQ que eran heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se prevé responde a tezacaftor/ivacaftor. Las mutaciones que se prevé respondan se seleccionaron para el estudio sobre la base del fenotipo clínico (suficiencia pancreática), datos de biomarcadores (cloruro en el sudor) y grado de respuesta *in vitro* a tezacaftor/ivacaftor [consulte *Estudios clínicos (14.2)*]. Los pacientes fueron aleatorizados y recibieron secuencias de tratamiento que incluyeron SYMDEKO, ivacaftor y placebo.

El Ensayo 3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dos grupos y 12 semanas de duración, en pacientes con FQ que eran heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación *CFTR* sin respuesta prevista a tezacaftor/ivacaftor. Las mutaciones que se prevé no respondan se seleccionaron para el estudio sobre la base de la plausibilidad biológica (clase de mutación), fenotipo clínico (insuficiencia pancreática), datos de biomarcadores (cloruro en el sudor) y análisis *in vitro* con tezacaftor o ivacaftor.

En todos los ensayos, los pacientes continuaron con sus terapias de referencia para la FQ (p. ej.: broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa alfa y solución salina hipertónica) y fueron elegibles para pasar a un estudio abierto de extensión de 96 semanas. Los pacientes tenían un $ppFEV_1$ en la selección entre un 40 y un 90 %. Los pacientes con antecedentes de colonización con organismos asociados con una disminución más rápida del estado pulmonar, como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, o *Mycobacterium abscessus*, o que tenían 2 o más pruebas de función hepática anormal en la selección (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 veces el ULN o bilirrubina total ≥ 2 veces el ULN) o AST o ALT ≥ 5 veces el ULN, fueron excluidos de los ensayos.

14.1 Ensayo en pacientes con FQ que eran homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* (Ensayo 1)

El Ensayo 1 evaluó a 504 pacientes (248 con SYMDEKO, 256 con placebo) con FQ, de 12 años o más (edad media 26.3 años). La media del $ppFEV_1$ en el inicio fue del 60.0 % (rango: del 27.8 % al 96.2 %). El criterio de valoración principal de la eficacia fue la mejora de la función pulmonar determinada por el cambio absoluto desde el valor inicial de $ppFEV_1$ hasta la semana 24. El tratamiento con SYMDEKO dio como resultado una mejora estadísticamente significativa en el $ppFEV_1$. La diferencia entre el tratamiento con SYMDEKO y el tratamiento con placebo para el cambio absoluto medio de $ppFEV_1$ desde el inicio hasta la semana 24 fue de 4.0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 3.1, 4.8; $P < 0.0001$). Estos cambios persistieron durante un período de 24 semanas de tratamiento (Figura 2). Se observaron mejoras en el $ppFEV_1$ independientemente de la edad, el sexo, el valor inicial de $ppFEV_1$, la colonización con *Pseudomonas*, el uso concomitante de medicamentos de referencia para la FQ y la región geográfica.

Las variables clave de eficacia secundaria incluyeron el cambio relativo desde el valor inicial de $ppFEV_1$ hasta la semana 24, la cantidad de exacerbaciones pulmonares desde el inicio hasta la semana 24, el cambio absoluto del IMC desde el valor inicial hasta la semana 24, y el cambio absoluto del puntaje del dominio respiratorio de CFQ-R (una medida de los síntomas respiratorios relevantes para los pacientes con FQ, como tos, expectoración y dificultad para respirar) desde el valor inicial hasta la semana 24. A los fines de este ensayo, se definió la exacerbación pulmonar como el cambio en el tratamiento con antibióticos (i.v., inhalado u oral) como resultado de 4 o más de los 12 signos/síntomas sinopulmonares especificados con anterioridad. Consulte la Tabla 11 para ver un resumen de los resultados secundarios clave del Ensayo 1.

Tabla 11: Análisis de los criterios de eficacia secundarios clave, conjunto de análisis completo (Ensayo 1) [†]			
		Placebo N=256	SYMDEKO N=248
Cambio relativo en el ppFEV ₁ desde el valor inicial hasta la semana 24 (%)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) Valor de P	- NA	6.8 (5.3, 8.3) P<0.0001 [†]
Cantidad de exacerbaciones pulmonares desde el inicio hasta la semana 24	Cantidad de eventos (tasa de eventos por año [‡]) Tasa de incidencias (IC del 95 %) Valor de P	122 (0.99) NA	78 (0.64) 0.65 (0.48, 0.88) P=0.0054 [†]
Cambio absoluto del IMC desde el inicio en la Semana 24 (kg/m ²)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	-	0.06 (-0.08, 0.19)
Cambio absoluto del puntaje del dominio respiratorio de CFQ-R desde el valor inicial hasta la semana 24 (puntos)	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	-	5.1 (3.2, 7.0)

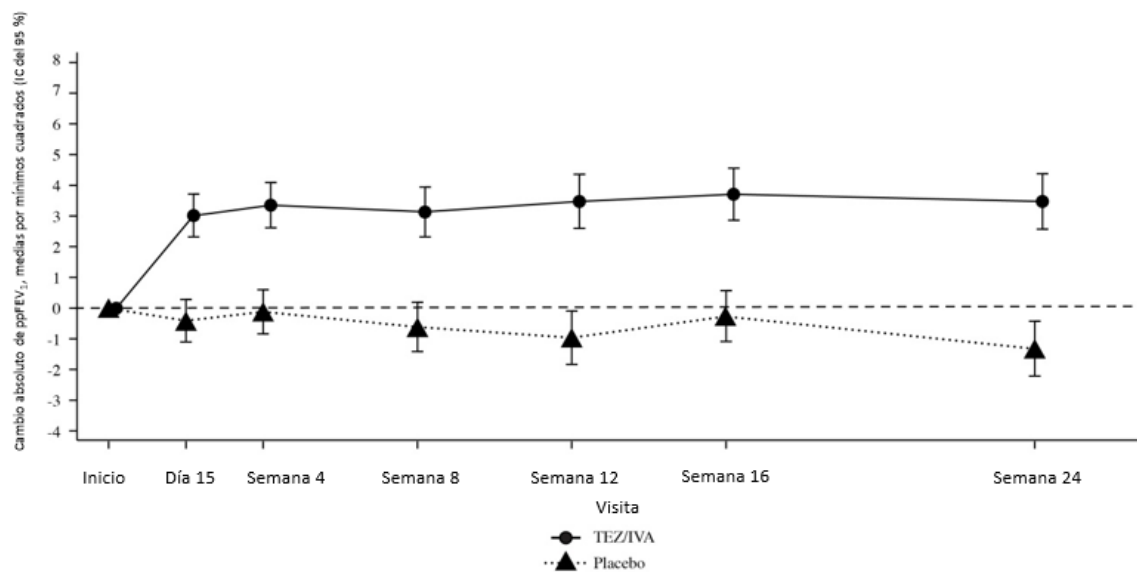
IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; CFQ-R: Cuestionario de fibrosis quística revisado; IVA: ivacaftor; NA: no aplicable; ppFEV₁: porcentaje pronosticado de volumen espiratorio forzado en 1 segundo

* Se realizó un proceso de análisis jerárquico para los criterios de valor principales y secundarios frente al placebo; en cada paso, fue necesario que P≤0.05 y todas las pruebas anteriores que también cumplen con este nivel de importancia tuvieron importancia estadística.

† Indica confirmación de la importancia estadística en el procedimiento de análisis jerárquico. Otras medidas de eficacia que no tienen importancia estadística.

‡ Tasa de eventos estimada por año calculada utilizando 48 semanas por año.

Figura 2: Cambio absoluto desde el inicio en el porcentaje pronosticado de FEV₁ en cada visita del Ensayo 1



14.2 Ensayo en pacientes con FQ que eran heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se prevé responda a tezacaftor/ivacaftor (Ensayo 2)

En el Ensayo 2, se evaluó a 244 pacientes con FQ de 12 años de edad o más (edad media: 34.8 años). La media del ppFEV₁ en el inicio fue del 62.3 % (rango: de 34.6 a 93.5). De los 244 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 146 pacientes presentaron una mutación de empalme y 98 pacientes presentaron una mutación con cambio de sentido, como el segundo alelo. 161 pacientes recibieron SYMDEKO, 156 pacientes recibieron ivacaftor y 161 pacientes recibieron placebo. El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto medio del porcentaje de FEV₁ previsto desde el inicio del estudio promediado en las semanas 4 y 8 del tratamiento. El criterio de valoración de eficacia secundario clave fue el cambio absoluto de la puntuación del dominio respiratorio de CFQ-R desde el inicio del estudio promediado en las semanas 4 y 8 del tratamiento. Para la población general, el tratamiento con SYMDEKO en comparación con el placebo dio como resultado una mejora significativa en el ppFEV₁ (6.8 puntos porcentuales [IC del 95 %: 5.7, 7.8]; P<0.0001) y en la puntuación del dominio respiratorio de CFQ-R (11.1 puntos (IC del 95 %: 8.7, 13.6); P<0.0001). La diferencia entre tratamientos en cuanto al ppFEV₁ entre los pacientes tratados con ivacaftor y con placebo fue de 4.7 puntos porcentuales (IC del 95 %: 3.7, 5.8; P<0.0001) y 2.1 puntos porcentuales (IC del 95 %: 1.2, 2.9; P<0.0001) entre los pacientes tratados con SYMDEKO e ivacaftor, lo que fue estadísticamente significativo. Se observaron mejoras en el ppFEV₁ independientemente de la edad, el valor inicial de ppFEV₁, el sexo, la clase de mutación, la colonización con *Pseudomonas*, el uso concomitante de medicamentos de referencia para la FQ y la región geográfica. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo en el subgrupo de pacientes con mutaciones de empalme y mutaciones con cambio de sentido (Tabla 12).

Tabla 12: Efecto de SYMDEKO sobre las variables de eficacia en los subgrupos de mutación de empalme y con cambio de sentido en el gen CFTR			
Mutación (n)	Cambio absoluto del porcentaje de FEV₁ previsto**	Cambio absoluto de la puntuación del dominio respiratorio de CFQ-R (puntos)**	Cambio absoluto del cloruro en el sudor (mmol/l)**
Mutaciones de empalme (n=93 para TEZ/IVA y n=97 para PBO) Los resultados se muestran como la diferencia del cambio medio (IC del 95 %) con respecto al inicio del estudio en pacientes tratados con SYMDEKO frente a pacientes tratados con placebo:			
	7.4 (6.0, 8.7)	9.5 (6.3, 12.7)	-5.4 (-8.0, -2.7)
Por mutación (n) de empalme individual. Los resultados se muestran como el valor medio (mínimo, máximo) del cambio con respecto al inicio del estudio en pacientes tratados con SYMDEKO			
2789+5G→A (25)	8.6 (-1.5, 23.4)	12.0 (-8.3, 38.9)	-3.2 (-16.5, 9.0)
3272-26A→G (23)	5.7 (-2.1, 25.9)	5.7 (-22.2, 44.4)	-3.8 (-22.3, 16.5)
3849 + 10kbC→T (43)	5.8 (-7.2, 22.3)	8.2 (-25.0, 47.2)	-5.6 (-27.0, 8.5)
711+3A→G (2)	4.3 (2.0, 6.7)	-4.2 (-5.6, -2.8)	-15.4 (-21.0, -9.8)
E831X [§] (0)	NA	NA	NA
Mutaciones con cambio de sentido (n=66 para TEZ/IVA y n=63 para PBO) Los resultados se muestran como la diferencia del cambio medio (IC del 95 %) con respecto al inicio del estudio en pacientes tratados con SYMDEKO frente a pacientes tratados con placebo:			
	5.9 (4.2, 7.5)	13.4 (9.6, 17.3)	-16.3 (-19.7, -12.9)
Por mutación (n) con cambio de sentido individual. Los resultados se muestran como el valor medio (mínimo, máximo) del cambio con respecto al inicio del estudio en pacientes tratados con SYMDEKO			
D579G (2)	8.1 (-0.2, 16.4)	11.1 (5.6, 16.7)	-23.1 (-24.8, -21.5)
D110H (1)	-1.0 (-1.0, -1.0)	-11.1 (-11.1, -11.1)	-22.5 (-22.5, -22.5)
D1152H (21)	3.8 (-2.5, 12.5)	15.2 (-8.3, 55.6)	-4.1 (-15.0, 11.5)
A455E (11)	8.5 (2.6, 16.1)	11.6 (-11.1, 44.4)	-0.3 (-8.8, 14.0)
L206W (4)	3.0 (-4.5, 10.2)	12.5 (-2.8, 38.9)	-36.1 (-44.5, -27.5)
P67L (11)	9.4 (0.0, 31.9)	11.7 (-12.5, 72.2)	-29.3 (-50.0, 0.8)
R1070W (2)	6.1 (2.0, 10.1)	29.2 (16.7, 41.7)	-13.8 (-26.8, -0.8)
R117C (1)	2.9 (2.9, 2.9)	16.7 (16.7, 16.7)	-38.8 (-38.8, -38.8)
R347H (2)	-0.5 (-2.8, 1.7)	5.6 (-5.6, 16.7)	-13.8 (-19.0, -8.5)
R352Q (2)	4.9 (2.6, 7.1)	8.3 (8.3, 8.3)	-43.3 (-49.8, -36.8)
S945L (7)	9.6 (0.7, 19.5)	11.3 (-4.2, 25.0)	-29.0 (-42.5, -8.0)
S977F (2)	10.1 (5.5, 14.7)	-1.4 (-8.3, 5.6)	-13.9 (-22.3, -5.5)
(n=) número de pacientes analizados * Valores promedio en las semanas 4 y 8. † El cambio absoluto del ppFEV ₁ por mutaciones individuales es un análisis <i>ad hoc</i> . ± El cambio absoluto de la puntuación del dominio respiratorio de CFQ-R y el cambio absoluto del cloruro en el sudor por subgrupos de mutación y por mutaciones individuales son análisis <i>ad hoc</i> . § Los pacientes inscritos no recibieron tratamiento con tezacaftor/ivacaftor.			

En un análisis del IMC en la semana 8, un criterio de valoración exploratorio, los pacientes tratados con SYMDEKO presentaron una mejora media de 0.2 kg/m² (IC del 95 % [0.0, 0.3]), 0.1 kg/m² (IC del 95 % [-0.1, 0.3]) y 0.3 kg/m² (IC del 95 % [0.1, 0.5]) frente al placebo para las poblaciones de pacientes con mutación general, de empalme y con cambio de sentido, respectivamente.

14.3 Ensayo en pacientes con FQ que eran heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que no se prevé responda a tezacaftor/ivacaftor (Ensayo 3)

En el Ensayo 3, se evaluaron 168 pacientes con FQ (83 con SYMDEKO y 85 con placebo) de 12 años de edad o más (edad media: 26.1 años) que eran heterocigotos para la mutación *F508del* y tenían una segunda mutación del gen *CFTR* sin respuesta prevista a tezacaftor/ivacaftor. En el estudio, se inscribieron pacientes con FQ con mutación *F508del* y una de las siguientes mutaciones en el gen *CFTR* (enumeradas conforme a frecuencia decreciente): *W1282X*, *G542X*, *N1303K*, *621+1G>T*, *1717-1G>A*, *1898+1G>A*, *CFTRdele2,3*, *2183delAA>G*, *2184insA*, *R1162X*, *R553X*, *3659delC*, *3905insT*, *G970R*, *I507del*, *R1066C*, *R347P*, *1154insTC*, *1811+1.6kba>G*, *2184delA*, *405+1G>A*, *E60X*, *G85E*, *L1077P*, *Q39X*, *S466X*, *Y1092X*, *1078delT*, *1248+1G>A*, *1677delTA*, *1812-1G>A*, *2869INSG*, *3120+1G>A*, *394delTT*, *457TAT>G*, *711+1G>T*, *711+5G>A*, *712-1G>T*, *G673x*, *L1065P*, *Q220X*, *Q493X*, *R709X*, *V520F*. La media del ppFEV₁ en el inicio fue del 57.5 % [rango: de 31.0 a 96.7]. El criterio de valoración de eficacia principal fue el cambio del ppFEV₁ absoluto desde el inicio hasta la semana 12. La diferencia general entre el tratamiento con SYMDEKO y el tratamiento con placebo para el cambio absoluto medio del ppFEV₁ desde el inicio hasta la semana 12 fue de 1.2 puntos porcentuales (IC del 95 %: -0.3, 2.6). Este estudio se terminó después del análisis provisional previsto porque se cumplieron los criterios de futilidad preestablecidos.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

SYMDEKO (comprimidos combinados de dosis fija de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg empaquetados con comprimidos de ivacaftor 75 mg):

- Los comprimidos combinados de dosis fija de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg se presentan en forma de comprimidos blancos con forma de cápsula que contienen tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg. Cada comprimido tiene grabado 'V50' en un lado y del otro lado es liso.
- Los comprimidos de ivacaftor 75 mg se presentan en comprimidos de color celeste, recubiertos con película, con forma de cápsula, que contienen 75 mg de ivacaftor. Cada comprimido tiene grabado los caracteres 'V 75' de un lado y del otro es liso.
- Caja de 56 comprimidos que contiene un suministro para 4 semanas (4 pastilleros semanales, cada uno con 14 comprimidos) **NDC 51167-113-01**

SYMDEKO (comprimidos combinados de dosis fija de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg empaquetados con comprimidos de ivacaftor 150 mg):

- Los comprimidos combinados de dosis fija de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg se presentan en comprimidos de color amarillo, con forma de cápsula, que contienen tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg. Cada comprimido tiene grabado 'V100' en un lado y del otro lado es liso.
- Los comprimidos de ivacaftor 150 mg se presentan en comprimidos de color celeste, recubiertos, con forma de cápsula, que contienen 150 mg de ivacaftor. Cada comprimido tiene grabado los caracteres 'V 150' de un lado y del otro es liso.
- Caja de 56 comprimidos que contiene un suministro para 4 semanas (4 pastilleros semanales, cada uno con 14 comprimidos) **NDC 51167-661-01**

Almacenar a 68 °F a 77°F (20 °C a 25 °C); excursiones permitidas a 59 °F a 86 °F (15 °C a 30 °C) [consulte Temperatura ambiente controlada por USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

Elevaciones de transaminasas (ALT o AST) y monitoreo

Informe a los pacientes que se han presentado elevaciones en las pruebas hepáticas de los pacientes tratados con SYMDEKO o solo con ivacaftor. se deben evaluar los niveles de transaminasas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con SYMDEKO, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, luego, anualmente. En pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas, se debe considerar monitorear con mayor frecuencia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia

Con el uso de SYMDEKO son posibles las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia. Informe a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, como erupción, urticaria, picazón, hinchazón de la cara, opresión en el pecho y sibilancias. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de SYMDEKO inmediatamente y que se comuniquen con su médico o acudan al departamento de emergencias si se presentan estos síntomas.

Interacciones farmacológicas con inductores e inhibidores de CYP3A

Pídales a los pacientes que le informen acerca de todos los medicamentos que estén tomando, incluidos los suplementos a base de hierbas o las vitaminas. No se recomienda la administración de forma conjunta de SYMDEKO con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan), dado que pueden reducir la eficacia terapéutica de SYMDEKO. Se recomienda ajustar la dosis a un comprimido de tezacaftor/ivacaftor dos veces por semana, tomados con un intervalo aproximado de 3 a 4 días, cuando se administran de forma conjunta con inhibidores fuertes de CYP3A, como el ketoconazol. Informe al paciente que no debe tomar la dosis de la noche de ivacaftor. Se recomienda reducir la dosis a un comprimido de tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor, tomados día de por medio en la mañana cuando se administran de forma conjunta con inhibidores moderados de CYP3A, como el fluconazol. Informe al paciente que no debe tomar la dosis de la noche de ivacaftor. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contengan toronja (pomelo) [*consulte Advertencias y precauciones (5.3), Interacciones farmacológicas (7) y Farmacología clínica (12.3)*].

Cataratas

Informe a los pacientes que se han observado anomalías en el cristalino del ojo (cataratas) en algunos niños y adolescentes que reciben SYMDEKO o solo ivacaftor. Se deben realizar exámenes oftalmológicos de referencia y de seguimiento en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con SYMDEKO [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Averigüe o evalúe si los pacientes tienen insuficiencia hepática. Ajuste la dosis en pacientes con función hepática moderadamente deficiente (Clase B de Child-Pugh, puntuación de 7 a 9) a un comprimido de tezacaftor/ivacaftor una vez por día por la mañana e informe al paciente que no debe tomar la dosis de la noche de ivacaftor. SYMDEKO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática aguda (Clase C de Child-Pugh, puntuación de 10 a 15); sin embargo, se prevé que la exposición sea sustancialmente más alta que la exposición observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Cuando se espere que los beneficios superen los riesgos, SYMDEKO debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática aguda a una dosis de un comprimido de tezacaftor/ivacaftor una vez por día por la mañana o con menor frecuencia. Informe al paciente que no debe tomar la dosis de la noche de ivacaftor. No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh, puntuación de 5 a 6) [*consulte Posología y administración (2.3), Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)*].

Conducción y manejo de máquinas

Se han informado mareos en pacientes que reciben SYMDEKO, lo que podría afectar la capacidad para conducir o manejar máquinas [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Aconseje a los pacientes que si experimentan mareos, no conduzcan ni manejen máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Administración

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

Se debe informar a los pacientes qué deben hacer si se olvidan una dosis de SYMDEKO o ivacaftor:

- Si transcurrieron 6 horas o menos desde el horario habitual de la toma de SYMDEKO, se les debe indicar a los pacientes que tomen la dosis recetada de SYMDEKO lo antes posible con alimentos que contengan grasa.
- Si transcurrieron más de 6 horas después del horario habitual de la toma de SYMDEKO, NO debe tomarse la dosis omitida y el paciente debe continuar el calendario habitual de dosis.
- 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

SYMDEKO, VERTEX y el logotipo triangular de VERTEX son marcas comerciales registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Todas las demás marcas comerciales a las que se hace referencia aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

© 2023 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

VXR-US-23-2000025 (v4.0)

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SYMDEKO (SIM-deh-koh)

(comprimidos orales tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor) para uso oral

¿Qué es SYMDEKO?

- SYMDEKO es un medicamento recetado indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años o más que presentan dos copias de la mutación *F508del* o que presentan, al menos, una mutación en el gen de la FQ que responde al tratamiento con SYMDEKO.
- Hable con su médico para saber si usted presenta una mutación del gen de la FQ indicada.

Se desconoce si SYMDEKO es seguro y eficaz en niños menores de 6 años.

Antes de tomar SYMDEKO, infórmele al médico sobre todas sus afecciones médicas, incluido lo siguiente:

- si tiene o ha tenido problemas hepáticos
- si es alérgico a SYMDEKO o a cualquiera de los ingredientes de SYMDEKO. Consulte la Información para el Paciente para revisar la lista de ingredientes
- si tiene problemas renales
- si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si SYMDEKO dañará al bebé nonato. Usted y su médico deben decidir si tomará SYMDEKO durante el embarazo
- si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si SYMDEKO pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará SYMDEKO mientras amamanta

Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

SYMDEKO puede afectar el modo en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona SYMDEKO. Es posible que la dosis de SYMDEKO se deba ajustar cuando se toma con ciertos medicamentos. Pídale a su médico o farmacéutico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

En especial, debe informarle al médico si toma:

- 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
- medicamentos antifúngicos, como ketoconazol, itraconazol (como SPORANOX®), posaconazol (como NOXAFIL®), voriconazol (como VFEND®) o fluconazol (como DIFLUCAN®)
- antibióticos, como telitromicina, claritromicina (como BIAXIN®) o eritromicina (como ERY-TAB®)

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico y al farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar SYMDEKO?

- Tome SYMDEKO exactamente como se lo indica su médico.
- Tome SYMDEKO solo por boca.
- **Siempre tome SYMDEKO con alimentos que contengan grasas.** Estos son algunos ejemplos de alimentos que contienen grasa: huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza de queso, productos lácteos enteros como leche entera, queso y yogur.
- SYMDEKO consiste en 2 comprimidos diferentes.
- Los comprimidos de SYMDEKO (desde 6 años hasta menos de 12 años y con un peso inferior a 30 kg):
 - El comprimido blanco está marcado con 'V50' y contiene los medicamentos tezacaftor e ivacaftor. Tome 1 comprimido blanco por la mañana.
 - El comprimido celeste tiene marcada la inscripción 'V 75' y contiene el medicamento ivacaftor. Tome 1 comprimido celeste por la noche.
- Comprimidos de SYMDEKO (desde 6 años hasta menos de 12 años, con un peso de 30 kg o más y de 12 años o más):
 - El comprimido amarillo está marcado con 'V100' y contiene los medicamentos tezacaftor e ivacaftor. Tome 1 comprimido amarillo 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 el comprimido de la mañana y el de la noche con un intervalo de unas **12 horas**.
- Si omite una dosis de SYMDEKO y:
 - han transcurrido **6 horas o menos** desde el horario en que toma habitualmente los comprimidos amarillos 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 siguiente dosis a la hora habitual.

- han transcurrido **más de 6 horas** desde el horario en que toma habitualmente el comprimido amarillo por la mañana o el comprimido celeste por la noche, **no tome la dosis omitida**. Tome la próxima dosis en el horario habitual con alimentos que contengan grasas.

- No tome más de la dosis habitual de SYMDEKO para compensar por la dosis omitida.

¿Qué debo evitar mientras tomo SYMDEKO?

- SYMDEKO puede causar mareos en algunas personas que lo toman. Si tiene mareos, no conduzca ni opere máquinas hasta que los síntomas mejoren
- Evite los alimentos y las bebidas que contengan toronja (pomelo) mientras toma SYMDEKO

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SYMDEKO?

SYMDEKO puede provocar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Niveles altos de enzimas hepáticas en la sangre** han sido reportados en personas tratadas con SYMDEKO o con ivacaftor únicamente. El médico le realizará análisis de sangre para controlar el hígado:
 - antes de comenzar a tomar SYMDEKO
 - cada 3 meses durante el primer año de tomar SYMDEKO
 - cada año mientras está tomando SYMDEKO

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, de color ámbar
- pérdida del apetito

- **Reacciones alérgicas graves** han ocurrido en personas que recibieron tratamiento con SYMDEKO. Llame a su médico o diríjase inmediatamente a la sala de emergencias si tiene algún síntoma de una reacción alérgica. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir:

- erupción o urticaria
- aturdimiento o mareo
- sensación de opresión en el pecho o de tener la garganta cerrada o dificultad para respirar

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

Los efectos secundarios más frecuentes de SYMDEKO incluyen:

- dolor de cabeza
- congestión de los senos paranasales
- náuseas
- mareos

Infórmele a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SYMDEKO.

Llame al médico para obtener asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede reportar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar SYMDEKO?

- Almacene SYMDEKO a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de SYMDEKO.

A veces, los medicamentos se recetan con fines distintos a los mencionados en el folleto de Información para el Paciente. No consuma SYMDEKO para una afección para la cual no se recetó. No les dé SYMDEKO a otras personas, incluso si presentan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

Puede pedirle a su farmacéutico o médico información sobre SYMDEKO escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de SYMDEKO?

Comprimidos de tezacaftor/ivacaftor:

Ingredientes activos: tezacaftor e ivacaftor

Ingredientes inactivos: succinato de acetato de hipromelosa, lauril sulfato de sodio, hipromelosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, HPMC/hipromelosa 2910, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio, talco y amarillo de óxido de hierro (solo en comprimidos de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg).

Comprimidos de ivacaftor:

Ingrediente activo: ivacaftor.

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, succinato de acetato de hipromelosa, monohidrato de lactosa, 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

SYMDEKO, VERTEX y el logotipo triangular de VERTEX son marcas comerciales registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Todas las demás marcas comerciales a las que se hace referencia aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

© 2023 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

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

Esta Información para el Paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: 09/2023

VXR-US-23-2000025 (v4.0)