

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para el uso seguro y eficaz de SYMDEKO. Consulte la información farmacológica completa de SYMDEKO.

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

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

SYMDEKO es una combinación de tezacaftor e ivacaftor, indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de los 12 años con que son homocigóticos para la mutación *F508del* o que presentan al menos una mutación en el gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) que presenta respuesta al tratamiento con tezacaftor/ivacaftor según los datos *in vitro* y/o las evidencias clínicas. (12.1, 14)

Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar una prueba de mutación del gen de la FQ autorizada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (Food and Drug Administration, FDA) para detectar la presencia de una mutación del CFTR, y luego se debe realizar la verificación por secuenciación bidireccional cuando así lo recomienden las instrucciones de uso de la prueba de mutación.

### -----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

- Adultos y pacientes pediátricos a partir de los 12 años: un comprimido (que contiene 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor) a la mañana y un comprimido (que contiene 150 mg de ivacaftor) a la noche, con 12 horas de diferencia, aproximadamente. SYMDEKO debe tomarse con alimentos que contengan grasa. (2.1, 12.3)
- Se debe disminuir la dosis en pacientes que padecen deterioro hepático moderado y severo. (2.2, 8.6, 12.3)
- Se debe disminuir la dosis si se administra en conjunto con fármacos que son inhibidores moderados o potentes de CYP3A. (2.3, 7.2, 12.3)

### -----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES-----

Comprimidos:

- SYMDEKO se presenta en un envase conjunto de comprimidos con una combinación de dosis fija de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor y de comprimidos de 150 mg de ivacaftor. (3)

### -----CONTRAINDICACIONES-----

- Ninguna. (4)

## INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA COMPLETA: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información de dosificación en adultos, adolescentes y niños a partir de los 12 años
- 2.2 Ajustes de dosis para pacientes con deterioro hepático
- 2.3 Ajustes de dosis para pacientes que toman fármacos que son inhibidores de CYP3A

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Aumentos de las transaminasas (AST/ALT)
- 5.2 Uso concomitante con inductores de CYP3A
- 5.3 Cataratas

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inductores de CYP3A
- 7.2 Inhibidores de CYP3A
- 7.3 Ciprofloxacina
- 7.4 Sustratos de CYP3A
- 7.5 Digoxina y otros sustratos de la glicoproteína-P (P-gp)
- 7.6 Anticonceptivos hormonales

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro hepático

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

- Aumento de las transaminasas (ALT o AST): se deben analizar las transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) antes de iniciar el tratamiento con SYMDEKO, cada tres meses durante el primer año de tratamiento y una vez por año a partir de ese momento. En pacientes que presenten antecedentes de aumento de las transaminasas, se debe considerar una mayor frecuencia de monitoreo. Se debe interrumpir la administración de la dosis en pacientes que presenten aumentos significativos de las transaminasas. Por ejemplo, pacientes con ALT o AST >5 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN), o bien ALT o AST >3 veces el ULN con bilirrubina >2 veces el ULN. Luego de la resolución de los aumentos en las transaminasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reiniciar el tratamiento. (5.1, 6)
- Uso con inductores de CYP3A: el uso concomitante con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, rifampicina o hierba de San Juan) disminuye considerablemente la exposición de ivacaftor y puede disminuir la exposición de tezacaftor, lo que, a su vez, puede reducir la efectividad terapéutica. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con estos productos. (5.2, 7.1, 12.3)
- Cataratas: se han informado opacificaciones del cristalino/cataratas no congénitas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con SYMDEKO. Se recomienda la realización de exámenes de inicio y seguimiento en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con SYMDEKO. (5.3, 8.4)

### -----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas al fármaco más frecuentes con la administración de SYMDEKO (que se produjeron en  $\geq 3$  % de los pacientes) fueron cefalea, náuseas, congestión de los senos paranasales y mareos. (6.1)

**Para informar la ocurrencia de REACCIONES ADVERSAS SOSPECHOSAS, comuníquese con Vertex Pharmaceuticals Incorporated al 1-877-634-8789, con la FDA a 1-800-FDA-1088 o ingrese a [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### -----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

Inhibidores de CYP3A: se debe disminuir la dosis de SYMDEKO cuando se administra en conjunto con inhibidores potentes (por ejemplo, ketoconazol) o moderados (por ejemplo, fluconazol) de CYP3A. Se deben evitar los alimentos que contengan toronja (pomelo) o naranjas de Sevilla. (2.3, 7.2, 12.3)

**Consulte la Sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y las instrucciones de uso para pacientes aprobadas por la FDA.**

Fecha de revisión: 02/2018

- 8.7 Deterioro renal
- 8.8 Pacientes con disfunción pulmonar severa

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y compromiso de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Ensayo en pacientes con FQ que eran homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* (Ensayo 1)
- 14.2 Ensayo en pacientes con FQ que eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se predijo que presentaría respuesta a la administración de tezacaftor/ivacaftor (Ensayo 2)
- 14.3 Ensayo en pacientes con FQ que eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se predijo que presentaría respuesta a la administración de tezacaftor/ivacaftor (Ensayo 3)

### 16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

- Aumentos y monitoreo de las transaminasas (ALT o AST)
- Interacciones farmacológicas con inductores e inhibidores de CYP3A
- Cataratas
- Uso en pacientes con deterioro hepático
- Administración

\*No se incluyen las secciones o subsecciones que se omitieron de la información farmacológica completa.

## INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

SYMDEKO es indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de los 12 años que son homocigóticos para la mutación *F508del* o que presentan al menos una mutación en el gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) que presenta respuesta al tratamiento con tezacaftor/ivacaftor en función de los datos *in vitro* y/o las evidencias clínicas [consulte las secciones *Farmacología clínica (12.1)* y *Estudios clínicos (14)*].

Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar una prueba de mutación del gen de la FQ autorizada por la FDA para detectar la presencia de una mutación de *CFTR*, y luego se debe realizar la verificación por secuenciación bidireccional cuando así lo recomienden las instrucciones de uso de la prueba de mutación.

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Información de dosificación en adultos, adolescentes y niños a partir de los 12 años

La dosis recomendada es un comprimido (100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor) que se toma a la mañana y un comprimido (150 mg de ivacaftor) que se toma a la noche, con 12 horas de diferencia, aproximadamente. SYMDEKO está indicado para su uso oral. Indíqueles a los pacientes que deben tragar los comprimidos enteros. SYMDEKO debe tomarse con alimentos que contengan grasa, como los alimentos recomendados en las pautas nutricionales estándar. Entre los ejemplos de comidas o refrigerios que contienen grasa, se encuentran los que se preparan con manteca o aceite, o los que contienen huevos, quesos, nueces, leche entera o carnes [consulte la sección *Farmacología clínica (12.3)*].

Si pasaron menos de 6 horas desde la dosis de la mañana o noche que se olvidó tomar, el paciente debe tomar la dosis olvidada en cuanto sea posible y continuar con el cronograma original. Si pasaron más de 6 horas desde la dosis de la mañana o noche que olvidó tomar, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. La próxima dosis programada puede tomarse en el horario habitual. No se debe tomar más de una dosis al mismo tiempo.

#### 2.2 Ajustes de dosis para pacientes con deterioro hepático

Para realizar ajustes de dosis en pacientes con deterioro hepático, consulte la Tabla 1.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro hepático severo (Clase C en la escala de Child-Pugh), pero se espera que la exposición de tezacaftor e ivacaftor sea mayor que en pacientes con deterioro hepático moderado. Por lo tanto, SYMDEKO debe utilizarse con precaución a una dosis ajustada luego de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento en estos pacientes [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)*, *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

	Mañana	Noche
<b>Leve</b> (Clase A en la escala de Child-Pugh)	Sin ajustes en la dosis	Sin ajustes en la dosis
<b>Moderada</b> (Clase B en la escala de Child-Pugh)	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día	Sin dosis de 150 mg de ivacaftor
<b>Severa</b> (Clase C en la escala de Child-Pugh)	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día (o con menos frecuencia)	

#### 2.3 Ajustes de dosis para pacientes que toman fármacos que son inhibidores de CYP3A

El régimen de administración de dosis de SYMDEKO debe ajustarse cuando se administra en conjunto con inhibidores moderados y potentes de CYP3A.

Cuando se administra en conjunto con inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, fluconazol y eritromicina), el régimen de administración de dosis debe ajustarse según se indica en la Tabla 2 [consulte las secciones *Interacciones farmacológicas (7.2)*, *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para pacientes (17)*]. Cuando se administra en conjunto con inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), el régimen de administración de dosis debe ajustarse según se indica en la Tabla 2 [consulte las secciones *Interacciones farmacológicas (7.2)*, *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

<b>Inhibidores moderados de CYP3A</b>				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
<b>Dosis de la mañana</b>				
Comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	✓	-	✓	-
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	✓	-	✓
<b>Dosis de la noche</b>				
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	-	-	-
*Se debe continuar con la administración de la dosis en comprimidos de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor o en comprimidos de 150 mg de ivacaftor en días alternados.				
<b>Inhibidores potentes de CYP3A</b>				
	Día 1	Día 2 y Día 3	Día 4 <sup>#</sup>	
<b>Dosis de la mañana</b>				
Comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	✓	-	✓	
<b>Dosis de la noche<sup>^</sup></b>				
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	-	-	
<sup>#</sup> Administración de la dosis con comprimidos de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor dos veces por semana, que se toman con 3 a 4 días de diferencia, aproximadamente.				
<sup>^</sup> No se debe tomar la dosis de la noche de 150 mg de ivacaftor.				

Durante el tratamiento con SYMDEKO, se deben evitar los alimentos o las bebidas que contengan toronja (pomelo) o naranjas de Sevilla [consulte las secciones *Interacciones farmacológicas (7.2)* e *Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

SYMDEKO se presenta en un envase conjunto de comprimidos con una combinación de dosis fija de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor y de comprimidos de 150 mg de ivacaftor.

- Los comprimidos de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor son amarillos, con forma de cápsulas, tienen impresa en relieve la leyenda “V100” en un lado y son lisos del otro lado.
- Los comprimidos de 150 mg de ivacaftor son de color celeste, con forma de cápsulas, tienen impresa la leyenda “V150” en tinta negra de un lado y son lisos del otro lado.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Aumentos de las transaminasas (AST/ALT)

Se han observado aumentos de las transaminasas en pacientes con FQ que reciben tratamiento con SYMDEKO, como también con la monoterapia con ivacaftor. Se recomienda realizar análisis de las transaminasas (ALT y AST) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con SYMDEKO, cada tres meses durante el primer año de tratamiento y una vez por año a partir de ese momento. En pacientes que presenten antecedentes de aumento de las transaminasas, se debe considerar una mayor frecuencia de monitoreo. Si se producen aumentos significativos de las transaminasas, por ejemplo, pacientes que presentan valores de ALT o AST >5 veces el límite superior de lo normal (ULN), o valores de ALT o AST >3 veces el ULN con valores de bilirrubina >2 veces el ULN, se debe interrumpir la administración de la dosis y se debe realizar el seguimiento exhaustivo de los análisis de laboratorio hasta que se resuelvan las anomalías. Luego de la resolución de los aumentos en las transaminasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reiniciar el tratamiento [consulte la sección *Reacciones adversas (6)*].

#### 5.2 Uso concomitante con inductores de CYP3A

La exposición a ivacaftor se ve considerablemente reducida y la exposición a tezacaftor puede verse reducida con el uso concomitante de inductores de CYP3A, lo que puede disminuir la efectividad terapéutica de SYMDEKO. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A [consulte las secciones *Interacciones farmacológicas (7.1)*, *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

#### 5.3 Cataratas

Se han informado casos de opacificaciones del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con SYMDEKO, al igual que con la monoterapia con ivacaftor. Si bien en algunos casos había otros factores de riesgo (como administración de corticosteroides, exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo atribuible al tratamiento con SYMDEKO. Se recomienda realizar exámenes oftalmológicos de inicio y de seguimiento en los pacientes pediátricos en los que se inicia el tratamiento con SYMDEKO [consulte las secciones *Uso en poblaciones específicas (8.4)* e *Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

### 6 REACCIONES ADVERSAS

La siguiente reacción adversa se explica en mayor detalle en otras secciones de la ficha técnica:

- Aumentos de las transaminasas [consulte la sección *Advertencias y precauciones (5.1)*]

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, por lo que las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con las tasas observadas 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 obtenidos en tres ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo y de fase III: dos ensayos de grupos paralelos de 12 y 24 semanas de duración, y un ensayo con diseño cruzado de 8 semanas de duración. Los pacientes elegibles también pudieron participar en un estudio de extensión abierta que evaluó la seguridad (hasta 96 semanas de tratamiento con SYMDEKO). En los tres ensayos controlados con placebo y de fase III (Ensayos 1, 2 y 3), en total 496 pacientes a partir de los 12 años que padecían FQ recibieron al menos una dosis de SYMDEKO. La proporción de pacientes que discontinuaron la administración del fármaco del estudio en forma anticipada por eventos adversos fue 1.6 % para los pacientes tratados con SYMDEKO y 2.0 % para los pacientes tratados con placebo. Entre las reacciones adversas serias, tanto las que los investigadores consideraron que estaban relacionadas con el fármaco como las que no, que se produjeron con mayor frecuencia en pacientes tratados con SYMDEKO, se incluía el síndrome de obstrucción intestinal distal, en 3 (0.6 %) sujetos tratados con SYMDEKO en comparación con 0 sujetos tratados con placebo. No se produjeron muertes en los ensayos controlados con placebo, y se produjo una muerte en el estudio de extensión abierta por insuficiencia respiratoria e infección por influenza en un paciente que había discontinuado la administración de SYMDEKO siete semanas antes.

En general, el perfil de seguridad de SYMDEKO fue similar en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los análisis por edad, sexo, el porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado (forced expiratory volume, FEV<sub>1</sub>) al inicio (ppFEV<sub>1</sub>), y las zonas geográficas.

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas que se produjeron en ≥3 % de los pacientes tratados con SYMDEKO. Estas reacciones también se produjeron a una mayor tasa que en los pacientes tratados con placebo en los ensayos de grupos paralelos, controlados con placebo, de 12 y de 24 semanas de duración, y de fase III (Ensayos 1 y 3).

Tabla 3: Incidencia de reacciones adversas al fármaco en ≥3 % de los pacientes tratados con SYMDEKO y en mayor cantidad que los tratados con placebo		
Reacciones adversas (término preferido)	SYMDEKO N=334 n (%)	Placebo N=343 n (%)
Cefalea	49 (15)	44 (13)
Náuseas	29 (9)	24 (7)
Congestión en los senos paranasales	13 (4)	6 (2)
Mareos	12 (4)	8 (2)

El perfil de seguridad para los pacientes con FQ inscritos en el Ensayo 2 que eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se predijo que presentaría respuesta al tratamiento con tezacaftor/ivacaftor fue similar al observado en los Ensayos 1 y 3.

#### Anormalidades de laboratorio

##### *Aumentos de las transaminasas*

Durante los ensayos controlados con placebo y de fase III, la incidencia de valores máximos de transaminasas (ALT o AST) >8, >5, o >3 veces 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 %) que recibía SYMDEKO y 2 pacientes (0.4 %) que recibían placebo discontinuaron en forma permanente el tratamiento por aumento en las transaminasas. Ninguno de los pacientes tratados con SYMDEKO presentaron aumento de las transaminasas >3 veces el ULN asociados con aumentos en la bilirrubina total >2 veces el ULN.

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### Posibilidad de que la administración de otros fármacos afecte 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 reducir las exposiciones y, por lo tanto, disminuir la eficacia de SYMDEKO. La administración conjunta de ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó significativamente la exposición de ivacaftor (área bajo la curva, [area under the curve, AUC]) en un 89 %. También puede esperarse que las exposiciones de tezacaftor disminuyan significativamente durante la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A [*consulte las secciones Advertencias y precauciones (5.2), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

Entre los ejemplos de inductores potentes de CYP3A, se incluyen los siguientes:

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

#### 7.2 Inhibidores de CYP3A

La administración conjunta con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó 4.0 veces la exposición de tezacaftor (AUC) y 15.6 veces la exposición de ivacaftor. Cuando se administra en conjunto con inhibidores potentes de CYP3A, debe ajustarse el régimen de administración de dosis de SYMDEKO [*consulte las secciones Dosificación y administración (2.3), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

Entre los ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A, se incluyen los siguientes:

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

La administración conjunta de fluconazol aumentó 3.0 veces la exposición de ivacaftor (AUC). En la simulación, se sugirió que la administración conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, puede aumentar 2.0 veces, aproximadamente, la exposición de tezacaftor (AUC). Cuando se administra en conjunto con inhibidores moderados de CYP3A, debe ajustarse el régimen de administración de dosis de SYMDEKO [*consulte las secciones Dosificación y administración (2.3), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

Entre los ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A, se incluyen los siguientes:

- fluconazol;
- eritromicina.

La administración conjunta de SYMDEKO con jugo de toronja (pomelo), que contiene uno o más componentes que inhiben moderadamente CYP3A, puede aumentar la exposición de tezacaftor e ivacaftor. Por lo tanto, se deben evitar los alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranjas de Sevilla durante el tratamiento con SYMDEKO [*consulte las secciones Dosificación y administración (2.3), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

#### 7.3 Ciprofloxacina

La administración conjunta de SYMDEKO con ciprofloxacina no presentó ningún efecto significativo sobre la exposición de tezacaftor o ivacaftor. Por lo tanto, no se necesita realizar ajustes de dosis durante la administración concomitante de SYMDEKO con ciprofloxacina [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

### Posibilidad de que tezacaftor/ivacaftor afecte a otros fármacos

#### 7.4 Sustratos de CYP3A

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

#### 7.5 Digoxina y otros sustratos de la glicoproteína-P (P-gp)

La administración conjunta de SYMDEKO con digoxina, un sustrato sensible de P-gp, aumentó 1.3 veces la exposición de digoxina, lo que coincide con una inhibición débil de P-gp por parte de ivacaftor. La administración de SYMDEKO puede aumentar la exposición sistémica de especialidades farmacéuticas que sean sustratos sensibles de P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Cuando se utiliza en forma concomitante con digoxina u otros sustratos de P-gp que tienen un índice terapéutico estrecho como ciclosporina, everolimus, sirolimus, y tacrolimus, se debe actuar con precaución y realizar el monitoreo correspondiente [*consulte la sección Farmacología clínica (12.3)*].

#### 7.6 Anticonceptivos hormonales

Se ha estudiado la administración de SYMDEKO con un anticonceptivo oral de etinilestradiol/noretindrona y se determinó que no presenta un efecto significativo sobre las exposiciones del anticonceptivo hormonal. No se espera que SYMDEKO modifique la eficacia de los anticonceptivos hormonales [*consulte la sección Farmacología clínica (12.3)*].

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

Se cuenta con datos limitados e incompletos en seres humanos obtenidos en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización sobre el uso de SYMDEKO o de sus componentes individuales, tezacaftor e ivacaftor, en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se puede informar un riesgo asociado con el fármaco. Si bien no se han realizado estudios de reproducción animal que analicen la administración concomitante de tezacaftor e ivacaftor, se llevaron a cabo estudios de reproducción y desarrollo por separado que analizaron la administración de tezacaftor e ivacaftor en ratas y conejas preñadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de tezacaftor en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no mostró teratogenia ni efectos adversos en el desarrollo cuando se realizó en dosis que provocan exposiciones maternas que representan 3 veces, aproximadamente, la exposición a la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) en ratas y 0.2 veces la MRHD en conejas (en función de la suma de las AUC de tezacaftor y del metabolito M1). La administración oral de ivacaftor en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no mostró teratogenia ni efectos adversos en el desarrollo en dosis que provocaron exposiciones maternas de hasta 6 y 16 veces, aproximadamente, la exposición a la MRHD, respectivamente. No se observaron efectos adversos en el desarrollo luego de la administración oral tanto de tezacaftor como de ivacaftor en ratas preñadas desde el período de organogénesis hasta la lactancia en dosis que provocaron exposiciones maternas de 1 y 4 veces las exposiciones en la MRHD, respectivamente (*consulte la sección Datos*).

Se desconoce el riesgo subyacente de que se produzcan defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo subyacente estimado de que se produzcan defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4 % y de 15 a 20 %, respectivamente.

#### Datos

##### Datos en animales

##### Tezacaftor

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal realizado en ratas preñadas que recibieron la dosis durante el período de organogénesis, desde el Día 6 al 17 de gestación, tezacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo ni la supervivencia del feto en exposiciones de hasta 3 veces la MRHD (en función de la suma de las AUC de tezacaftor y del metabolito M1 en dosis maternas orales de hasta 100 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo embrionario y fetal realizado en conejas preñadas que recibieron la dosis durante el período de organogénesis, desde el Día 7 al 20 de gestación, tezacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo o la supervivencia del feto en exposiciones de hasta 0.2 veces la MRHD (en función de la suma de las AUC de tezacaftor y del metabolito M1 en dosis maternas orales de hasta 25 mg/kg/día). Se observaron disminuciones en el peso corporal de los fetos en conejos en dosis tóxicas para las madres que provocaron exposiciones de aproximadamente 0.4 veces la MRHD (en una dosis materna de 50 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo pre y posnatal (pre- and postnatal development, PPND) en ratas preñadas que recibieron la dosis desde el Día 6 de gestación hasta el Día 18 de lactancia, la administración de tezacaftor no provocó efectos adversos en el desarrollo de las crías en una exposición de aproximadamente 1 vez la MRHD (en función de la suma de las AUC de tezacaftor y del metabolito M1 en una dosis materna de 25 mg/kg/día). Se produjeron disminuciones en el peso corporal de los fetos y retrasos en el desarrollo temprano como la separación del pabellón de la oreja, la apertura de los ojos y el reflejo de enderezamiento en dosis tóxicas para la madre (en función de la pérdida de peso materno) que provocaron exposiciones que fueron aproximadamente 2 veces la exposición en la MRHD (en función de la suma de las AUC de tezacaftor y del metabolito M1 en una dosis materna oral de 50 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de tezacaftor en ratas preñadas.

##### Ivacaftor

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal realizado en ratas preñadas que recibieron la dosis durante el período de organogénesis, desde el Día 7 al 17 de gestación, ivacaftor no fue teratogénico y no afectó la supervivencia del feto en exposiciones de hasta 6 veces la MRHD (en función de la suma de las AUC de ivacaftor y de sus metabolitos en dosis maternas orales de 200 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo embrionario y fetal realizado en conejas preñadas que recibieron la dosis durante el período de organogénesis, desde el Día 7 al 19 de gestación, ivacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo ni la supervivencia del feto en exposiciones de hasta 16 veces la MRHD (en función del AUC de ivacaftor en dosis maternas orales de hasta 100 mg/kg/día). En un estudio de PPND realizado en ratas preñadas que recibieron la dosis desde el Día 7 de gestación hasta el Día 20 de lactancia, la administración de ivacaftor no presentó efectos en el parto, el crecimiento y el desarrollo de las crías en exposiciones de hasta 4 veces la MRHD (en función de la suma de las AUC de ivacaftor y sus metabolitos en dosis maternas orales de hasta 100 mg/kg/día). Se observaron disminuciones en el peso corporal de los fetos en dosis tóxicas para las madres que provocaron exposiciones que fueron 6 veces la MRHD. Se observó transferencia placentaria de ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

No se cuenta con información con respecto a la presencia de tezacaftor o ivacaftor en la leche humana, ni sobre los efectos provocados en el bebé amamantado o en la producción de leche. Tanto tezacaftor como ivacaftor se excretan en la leche de las ratas lactantes (*consulte la sección Datos*). Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir SYMDEKO y cualquier posible efecto adverso derivado de SYMDEKO en el niño amamantado o de la afección materna subyacente.

#### Datos

##### Tezacaftor

Se mostró la excreción láctea de tezacaftor en ratas luego de una dosis oral única (30 mg/kg) de <sup>14</sup>C-tezacaftor administrada 6 a 10 días posparto en madres lactantes. La exposición de <sup>14</sup>C-tezacaftor en la leche fue, aproximadamente, 3 veces mayor que en el plasma (en función del AUC<sub>0-24 h</sub>).

##### Ivacaftor

Se mostró la excreción láctea de ivacaftor en ratas luego de una dosis oral única (100 mg/kg) de <sup>14</sup>C-ivacaftor administrada 9 a 10 días posparto en madres lactantes. La exposición de <sup>14</sup>C-ivacaftor en la leche fue aproximadamente 1,5 veces mayor que en el plasma (en función del AUC<sub>0-24 h</sub>).

### 8.4 Uso pediátrico

SYMDEKO se indica para el tratamiento de la FQ en pacientes pediátricos de 12 a 17 años que son homocigóticos para la mutación *F508del* o que presentan al menos una mutación en el gen *CFTR* que presenta respuesta al tratamiento con tezacaftor/ivacaftor en función de los datos *in vitro* y/o las evidencias clínicas [*consulte las secciones Farmacología clínica (12.1) y Estudios clínicos (14)*].

En los ensayos clínicos, se incluyeron los siguientes pacientes con FQ:

- pacientes de 12 a 17 años que son homocigóticos para la mutación *F508del* [*consulte las secciones Reacciones adversas (6) y Estudios clínicos (14)*];
- pacientes de 12 a 17 años que son heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se predijo que presentaría respuesta al tratamiento con tezacaftor/ivacaftor [*consulte las secciones Reacciones adversas (6) y Estudios clínicos (14)*].

No se han analizado la seguridad y la eficacia de SYMDEKO en pacientes que padecen FQ y tienen menos de 12 años.

#### Datos de toxicidad en animales jóvenes

Se observaron hallazgos de cataratas en ratas jóvenes que recibieron niveles de dosis de ivacaftor de 10 mg/kg/día y superiores (0.25 veces la MRHD en función de la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos) desde el Día 7 hasta el Día 35 en el período posnatal. No se observó este hallazgo en animales más viejos.

#### **8.5 Uso geriátricos**

Los ensayos clínicos realizados con SYMDEKO no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes a partir de los 65 años para determinar si presentarían una respuesta diferente a la de los pacientes más jóvenes.

#### **8.6 Deterioro hepático**

No es necesario realizar ajustes de dosis para pacientes con deterioro hepático leve (Clase A en la escala de Child-Pugh). Se recomienda una dosis reducida de SYMDEKO en pacientes con deterioro hepático leve (Clase B en la escala de Child-Pugh). No existe experiencia en pacientes con deterioro hepático severo (Clase C en la escala de Child-Pugh), pero se espera que la exposición de tezacaftor/ivacaftor sea mayor que en pacientes con deterioro hepático moderado. Por lo tanto, se debe utilizar con precaución y en una dosis reducida en pacientes con deterioro hepático severo luego de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento [*consulte las secciones Dosificación y administración (2.2), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

#### **8.7 Deterioro renal**

No se ha estudiado SYMDEKO en pacientes con deterioro renal moderado o severo ni en pacientes con enfermedad renal terminal. No se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado. Se recomienda precaución en el caso de los pacientes con deterioro renal severo o enfermedad renal terminal [*Farmacología clínica (12.3)*].

#### **8.8 Pacientes con disfunción pulmonar severa**

En el Ensayo 1 y el Ensayo 2, se incluyó a un total de 39 pacientes tratados con SYMDEKO que presentaron valores de ppFEV<sub>1</sub> <40 en el inicio (rango de 30 a 40); 23 pacientes en el Ensayo 1 y 16 pacientes en el Ensayo 2. En el Ensayo 1, 24 pacientes recibieron tratamiento con placebo y en el Ensayo 2, 15 pacientes recibieron placebo y 13 pacientes recibieron tratamiento con ivacaftor. Estos pacientes presentaban valores de ppFEV<sub>1</sub> <40 en el inicio. La seguridad y la eficacia en este subgrupo fueron similares a las de los resultados generales observados en los Ensayos 1 y 2.

### **10 SOBREDOSIS**

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis con SYMDEKO. El tratamiento de la sobredosis consiste en medidas generales de apoyo, incluidos el monitoreo de los signos vitales y la observación de la condición clínica del paciente.

### **11 DESCRIPCIÓN**

SYMDEKO se presenta en un envase conjunto de un comprimido con una combinación de dosis fija de tezacaftor/ivacaftor y de un comprimido de ivacaftor. Ambos comprimidos se administran en forma oral.

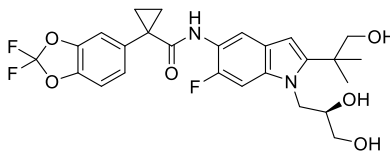
El comprimido de combinación con la dosis fija de tezacaftor/ivacaftor está disponible en comprimidos amarillos recubiertos, con forma de cápsulas, que contienen 100 mg de tezacaftor, 150 mg de ivacaftor, y los siguientes excipientes: croscarmelosa sódica, hipromelosa, succinato acetato de hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento del comprimido contiene hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)/hipromelosa 2910, hidroxipropilcelulosa, óxido de hierro amarillo, talco y dióxido de titanio.

El comprimido de ivacaftor está disponible en comprimidos celestes recubiertos, con forma de cápsulas, que contienen 150 mg de ivacaftor, y los siguientes excipientes: dióxido de silicón coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. La capa de recubrimiento del comprimido contiene cera de carnaúba, colorante azul N.º 2 utilizado en alimentos, fármacos y cosméticos (Food, Drugs and Cosmetics, FD&C), polietilenglicol (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.

A continuación, se describen los ingredientes activos de SYMDEKO.

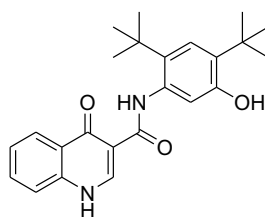
#### Tezacaftor

El tezacaftor es un polvo blanco a blanquecino que es prácticamente insoluble en agua (<5 microgramos/ml). La denominación química de tezacaftor es 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidropropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-il)-1-indol-5-yl}ciclopropano-1-carboxamida. Su fórmula molecular es C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub> y su peso molecular es 520.50. El tezacaftor presenta la siguiente fórmula estructural:



#### Ivacaftor

El ivacaftor es un polvo blanco a blanquecino que es prácticamente insoluble en agua (<0.05 microgramos/ml). Farmacológicamente, se trata de un potenciador de CFTR. Su denominación química es N-(2,4-di-tert-butil-5-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. Su fórmula molecular es C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y su peso molecular es 392.49. El ivacaftor presenta la siguiente fórmula estructural:



## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

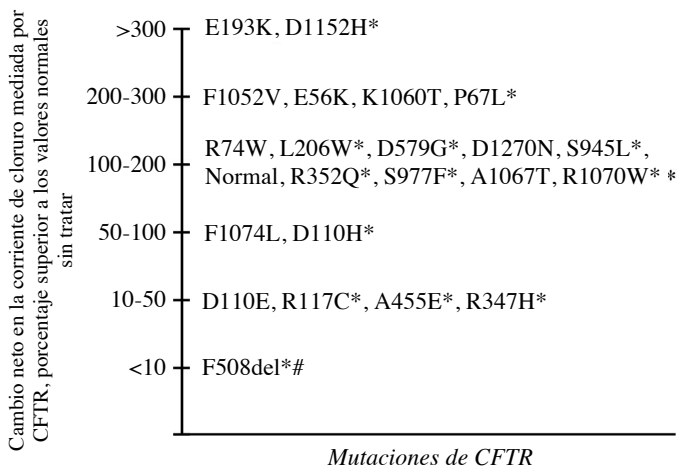
Tezacaftor facilita el procesamiento y la trans migración celular de las formas normales y mutantes selectas del gen CFTR (incluida F508del-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína madura del CFTR que se inserta en la superficie celular. El ivacaftor es un potenciador de CFTR que facilita el aumento del transporte de cloruro mediante la potenciación de la probabilidad de apertura del canal (o activación) de la proteína CFTR en la superficie celular. Para que el ivacaftor funcione, la proteína CFTR debe estar presente en la superficie celular. El ivacaftor puede potenciar la proteína CFTR que el tezacaftor deposita en la superficie celular, lo que mejora aún más el transporte del cloruro en comparación con cualquiera de los dos agentes en forma individual. El efecto combinado de tezacaftor e ivacaftor es el aumento de la cantidad y el funcionamiento de CFTR en la superficie celular, lo que aumenta el transporte de cloruro.

#### Análisis de transporte de cloruro de CFTR en células tiroideas de ratas Fisher (Fisher rat thyroid, FRT) que expresan CFTR mutante

Se determinó la respuesta del transporte de cloruro de la proteína CFTR mutante a tezacaftor/ivacaftor en estudios de electrofisiología en cámara de Ussing con el uso de un panel de líneas celulares FRT transfectadas con mutaciones individuales de CFTR. El análisis de FRT se llevó a cabo en mutaciones que presentaron respuesta a la administración de ivacaftor y en la mutación F508del. Tezacaftor/ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en células FRT que expresan las mutaciones CFTR y que provocan que la proteína CFTR se deposite en la superficie celular.

Se determinó que el umbral de respuesta mínimo era un aumento neto de al menos el 10 % del valor normal sin tratar con respecto al inicio. La incubación de tezacaftor/ivacaftor provocó un transporte de cloruro similar o mayor en comparación con ivacaftor en forma individual. Es posible que los datos *in vitro* no predigan con precisión el beneficio clínico agregado de SYMDEKO (combinación de tezacaftor/ivacaftor) con respecto a KALYDECO (ivacaftor) solo para las mutaciones individuales. Además, la magnitud del cambio neto con respecto al inicio en el transporte de cloruro mediado por CFTR no se correlaciona con la magnitud de la respuesta clínica para las mutaciones individuales.

**Figura 1: Cambio neto con respecto al inicio (porcentaje de valores normales sin tratar) en el transporte de cloruro mediado por CFTR luego de la incorporación de SYMDEKO (combinación de tezacaftor/ivacaftor) en células FRT que expresan proteínas de CFTR mutantes (datos de electrofisiología en cámara de Ussing)**



\*Se dispone de datos clínicos para estas mutaciones [consulte la sección Estudios clínicos (14.1 y 14.2)].

#F508del representa los datos de un alelo. Para que se le indique tezacaftor/ivacaftor, un paciente debe tener dos copias de la mutación F508del (consulte la Tabla 4).

Las mutaciones por empalme no se pueden estudiar en el análisis de FRT, y no se incluyen en la Figura 1.

En la Tabla 4 se incluyen las mutaciones de CFTR que presentaron respuesta en función de (1) respuesta clínica en el FEV<sub>1</sub> y/o (2) datos *in vitro* en células FRT, que indican tezacaftor/ivacaftor aumenta el transporte de cloruro en al menos el 10 % de los valores normales sin tratar con respecto al inicio. No se espera que las mutaciones del gen CFTR que no presentan respuesta a ivacaftor en forma individual presenten respuesta a SYMDEKO, a excepción de las homocigotas de F508del.

Tabla 4: Lista de mutaciones del gen CFTR que producen proteína CFTR y responden a SYMDEKO					
E56K	R117C	A455E	S945L	R1070W	3272-26A → G
P67L	E193K	F508del*	S977F	F1074L	3849+10kbC → T
R74W	L206W	D579G	F1052V	D1152H	
D110E	R347H	711+3A → G	K1060T	D1270N	
D110H	R352Q	E831X	A1067T	2789+5G → A	

\*Para que se le indique el tratamiento, el paciente debe tener dos copias de la mutación F508del o al menos una copia de una mutación que presenta respuesta entre las que se incluyen en la Tabla 4.

## 12.2 Farmacodinamia

### Efectos en la tinta de cloruro

En el Ensayo 1 (pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*), la diferencia de tratamiento entre SYMDEKO y placebo en la media del cambio absoluto con respecto al inicio en la tinta de cloruro hasta la Semana 24 fue -10.1 mmol/l (CI del 95 %: -11.4, -8.8).

En el Ensayo 2 (pacientes heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se predijo que presentaría respuesta a tezacaftor/ivacaftor), la diferencia de tratamiento en la media del cambio absoluto desde el inicio en la tinta de cloruro hasta la Semana 8 fue -9.5 mmol/l (CI del 95 %: -11.7, -7.3) entre SYMDEKO y placebo, y -4.5 mmol/l (CI del 95 %: -6.7, -2.3) entre ivacaftor y placebo.

### Electrofisiología cardíaca

En una dosis tres veces la dosis máxima recomendada aprobada, el tezacaftor no prolonga el intervalo QT en un grado clínicamente relevante.

En un estudio por separado de ivacaftor en el que se evaluaron dosis de tres veces la dosis máxima recomendada aprobada, el ivacaftor no prolonga el intervalo QT en un grado clínicamente relevante.

## 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de tezacaftor e ivacaftor es similar entre voluntarios adultos sanos y pacientes que padecen FQ. Luego de la administración de tezacaftor una vez al día y la administración de ivacaftor dos veces al día en pacientes con FQ, las concentraciones plasmáticas de tezacaftor e ivacaftor alcanzaron el equilibrio estacionario dentro de los 8 días y dentro de los 3 a 5 días, respectivamente, posteriores al inicio del tratamiento. En equilibrio estacionario, la relación de acumulación es 1.5, aproximadamente, para tezacaftor y 2.2 para ivacaftor. Las exposiciones de tezacaftor (administrado en forma individual o en combinación con ivacaftor) aumentan en forma aproximadamente proporcional a la dosis con el aumento de la dosis de 10 mg a 300 mg una vez al día. En la Tabla 5 se muestran los parámetros farmacocinéticos clave de tezacaftor e ivacaftor en equilibrio estacionario.

<b>Tabla 5: Media (SD) de los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor e ivacaftor en equilibrio estacionario en pacientes que padecen FQ</b>				
	<b>Fármaco</b>	<b>C<sub>máx</sub> (mcg/ml)</b>	<b>T<sub>½</sub> (h) eficaz</b>	<b>AUC<sub>0-24 h</sub> o AUC<sub>0-12 h</sub> (mcg·h/ml)*</b>
<b>100 mg de tezacaftor una vez al día/150 mg de ivacaftor cada 12 horas</b>	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)

\*AUC<sub>0-24 h</sub> para tezacaftor y AUC<sub>0-12 h</sub> para ivacaftor

### Absorción

Luego de una dosis única en sujetos sanos en forma posprandial, el tezacaftor se absorbió con una mediana (rango) de tiempo hasta la concentración máxima (t<sub>máx</sub>) de 4.0 horas, aproximadamente (2 a 6 horas). La mediana (rango) de la t<sub>máx</sub> de ivacaftor fue 6.0 horas, aproximadamente (3 a 10 horas) en forma posprandial.

Cuando se administró una dosis única de tezacaftor/ivacaftor junto con alimentos que contenían grasa, la exposición de tezacaftor fue similar y la exposición de ivacaftor fue aproximadamente tres veces mayor a la exposición observada cuando se tomó en ayunas.

### Distribución

El tezacaftor se une aproximadamente en el 99 % a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. El ivacaftor se une aproximadamente en el 99 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida y la albúmina. Luego de la administración oral de 100 mg de tezacaftor una vez al día/150 mg de ivacaftor cada 12 horas en pacientes que padecen FQ en forma posprandial, la media ( $\pm$ SD) del volumen aparente de distribución de tezacaftor e ivacaftor fue 271 (157) l y 206 (82.9) l, respectivamente. Tezacaftor e ivacaftor no se dividen preferentemente en glóbulos rojos humanos.

### Eliminación

Luego de la administración oral de 100 mg de tezacaftor una vez al día/150 mg de ivacaftor cada 12 horas en pacientes que padecen FQ en forma posprandial, la media ( $\pm$ SD) de los valores aparentes de depuración de tezacaftor e ivacaftor fue 1.31 (0.41) y 15.7 (6.38) l/h, respectivamente. Luego de la administración de tezacaftor en equilibrio estacionario en combinación con ivacaftor en pacientes que padecen FQ, las semividas eficaces de tezacaftor e ivacaftor fueron 15.0 (3.44) y 13.7 (6.06) horas, respectivamente.

### Metabolismo

El tezacaftor se metaboliza ampliamente en los seres humanos. Los datos *in vitro* sugirieron que CYP3A4 y CYP3A5 metabolizan principalmente a tezacaftor. Luego de la administración oral de una dosis única de 100 mg de <sup>14</sup>C-tezacaftor en sujetos masculinos sanos, M1, M2 y M5 fueron los tres metabolitos en circulación principales de tezacaftor en seres humanos. M1 presenta una potencia similar a la del tezacaftor y se considera activo farmacológicamente. M2 es mucho menos activo farmacológicamente que el tezacaftor o M1, y M5 no se considera activo farmacológicamente. Se forma otro metabolito menor en circulación, M3, por la glucuronidación del tezacaftor.

El ivacaftor también se metaboliza ampliamente en seres humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que CYP3A4 y CYP3A5 metabolizan principalmente al ivacaftor. M1 y M6 son los dos metabolitos principales del ivacaftor en seres humanos. M1 tiene una potencia de aproximadamente un sexto de la potencia del ivacaftor, y se considera que es activo farmacológicamente. M6 no se considera activo farmacológicamente.

### Excreción

Luego de la administración oral de <sup>14</sup>C-tezacaftor, la mayor parte de la dosis (72 %) se excretó en las heces (intacta o en forma de metabolito M2) y alrededor del 14 % se recuperó en la orina (principalmente en forma de metabolito M2), lo que provoca una media de la recuperación total del 86 % hasta 21 días después de la administración de la dosis. Menos del 1 % de la dosis administrada se excretó en la orina en forma de tezacaftor intacto, lo que muestra que la excreción renal no es la vía principal de eliminación del tezacaftor en seres humanos.

Luego de la administración oral de ivacaftor en forma individual, la mayor parte del ivacaftor (87.8 %) se elimina en las heces luego de la conversión metabólica. Hubo una eliminación mínima del ivacaftor y sus metabolitos en la orina (únicamente el 6.6 % de la radioactividad total se recuperó en la orina) y hubo una excreción urinaria insignificante del ivacaftor como fármaco intacto fue.



### Poblaciones específicas

#### *Pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años*

Las siguientes conclusiones sobre las exposiciones entre los adultos y la población pediátrica se basan en los análisis de PK poblacional:

Luego de la administración oral de los comprimidos de SYMDEKO, 100 mg de tezacaftor una vez al día/150 mg de ivacaftor cada 12 horas, la media ( $\pm$ SD) de las AUC fue 97.3 (35.7) mcg· h/ml y 11.4 (5.46) mcg· h/ml, respectivamente para tezacaftor e ivacaftor, valores similares a la media de las AUC en pacientes adultos que recibieron comprimidos de SYMDEKO, 100 mg de tezacaftor una vez al día/150 mg de ivacaftor cada 12 horas.

#### *Pacientes con deterioro hepático*

Luego de dosis múltiples de tezacaftor e ivacaftor durante 10 días, los sujetos que padecían un deterioro moderado en la función hepática (Clase B en la escala de Child-Pugh, puntaje de 7 a 9) presentaron un aumento de aproximadamente el 36 % en el AUC y un aumento del 10 % en la  $C_{\max}$  para tezacaftor, y un aumento de 1.5 veces en el AUC del ivacaftor en comparación con sujetos sanos para los que se emparejaron las características demográficas. En un estudio realizado por separado, los sujetos con un deterioro moderado en la función hepática (Clase B en la escala de Child-Pugh, puntaje de 7 a 9) presentaron una  $C_{\max}$  de ivacaftor similar, pero presentaron un aumento de aproximadamente 2.0 veces en el  $AUC_{0-\infty,7}$  de ivacaftor en comparación con sujetos sanos para los que se emparejaron las características demográficas.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con un deterioro hepático leve (Clase A en la escala de Child-Pugh, puntaje de 5 a 6) o severo (Clase C en la escala de Child-Pugh, puntaje de 10 a 15) que recibían SYMDEKO. Se desconoce la magnitud del aumento en la exposición en pacientes con deterioro hepático severo, pero se espera que sea mayor que la observada en pacientes con deterioro hepático moderado [*consulte las secciones Dosificación y administración (2.2), Uso en poblaciones específicas (8.6) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

#### *Pacientes con deterioro renal*

No se ha estudiado de SYMDEKO en pacientes con deterioro renal moderado o severo (depuración de creatinina  $\leq 30$  ml/min) ni en pacientes con enfermedad renal terminal. En un estudio de farmacocinética en seres humanos en el que se analizó la administración de tezacaftor en forma individual, hubo una eliminación mínima de tezacaftor y sus metabolitos en la orina (solo el 13.7 % de la radioactividad total se recuperó en la orina, y el 0.79 % se recuperó en forma de fármaco intacto).

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

En un análisis de la farmacocinética poblacional, los datos de 665 pacientes que recibían tezacaftor o tezacaftor en combinación con ivacaftor en ensayos clínicos de fase II/III indicaron que el deterioro renal leve (N=147; tasa de filtración glomerular estimada [estimated glomerular filtration rate, eGFR] de 60 a menos de 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y deterioro renal moderado (N=7; eGFR 30 a menos de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) no afectó considerablemente la depuración de tezacaftor [*consulte la sección Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

#### *Pacientes masculinos y femeninos*

Los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor e ivacaftor son similares en hombres y mujeres.

#### *Estudios de interacción farmacológica*

Se realizaron estudios de interacción farmacológica con SYMDEKO y otros fármacos que es probable que se administren en conjunto con SYMDEKO o con fármacos que se utilizan con frecuencia como sondas en los estudios de interacción farmacocinética [*consulte la sección Interacciones farmacológicas (7)*].

#### *Posibilidad de que tezacaftor/ivacaftor afecte a otros fármacos*

En los estudios clínicos realizados (con rosiglitazona y desipramina; consulte la Tabla 6), se demostró que ivacaftor no es inhibidor de CYP2C8 ni de CYP2D6. En función de los resultados *in vitro*, ivacaftor tiene el potencial de inhibir a CYP3A y P-gp, y es posible que también inhiba a CYP2C9. *In vitro*, ivacaftor no fue inductor de isoenzimas CYP. Ivacaftor no es inhibidor de los transportes OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 ni OAT3.

En función de los resultados *in vitro*, tezacaftor presenta un potencial bajo de inhibición de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Tezacaftor presenta un potencial bajo de inducción de CYP3A, pero no es inductor de CYP1A2 ni de CYP2B6. Tezacaftor presenta un potencial bajo de inhibición de los transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 y OAT3.

En los estudios clínicos con midazolam, se demostró que SYMDEKO no es inhibidor de CYP3A. La administración conjunta de SYMDEKO con digoxina, un sustrato sensible de P-gp, aumentó 1.3 veces la exposición de digoxina. La administración de SYMDEKO en conjunto con un anticonceptivo oral de etinilestradiol/noretindrona no tuvo un efecto significativo sobre las exposiciones de los anticonceptivos hormonales.

En la Tabla 6 se presentan los efectos de tezacaftor e ivacaftor (o de ivacaftor solo) sobre la exposición de los fármacos administrados en forma conjunta [*consulte la sección Interacciones farmacológicas (7)*].

#### *Posibilidad de que otros fármacos afecten a tezacaftor/ivacaftor*

En los estudios *in vitro*, se mostró que ivacaftor y tezacaftor eran sustratos de las enzimas CYP3A (es decir, CYP3A4 y CYP3A5). La exposición de ivacaftor y tezacaftor se verá reducida con la administración concomitante de inductores de CYP3A y se verá aumentada con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A.

En los estudios *in vitro* se demostró que tezacaftor es un sustrato del transportador de captación OATP1B1, y de los transportadores de descarga P-gp y proteína resistente al cáncer de mama (breast cancer resistant protein, BCRP). Tezacaftor no es sustrato de OATP1B3. En los estudios *in vitro*, se mostró que ivacaftor no es sustrato de OATP1B1, OATP1B3 ni P-gp.

En la Tabla 7 se presentan los efectos de los fármacos administrados en conjunto en las exposiciones de tezacaftor e ivacaftor (o de ivacaftor solo) [*consulte las secciones Dosificación y administración (2.3) e Interacciones farmacológicas (7)*].

<b>Tabla 6: Impacto de tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor en otros fármacos</b>					
Fármaco	Dosis y cronograma		Efecto en la PK del fármaco	Media de la relación (CI del 90 %) de tezacaftor e ivacaftor Sin efecto: 1.0	
	Dosis	TEZ/IVA o IVA		AUC	C <sub>máx</sub>
Midazolam	Dosis oral única de 2 mg	100 mg de TEZ/150 mg de IVA todas las mañanas + 150 mg de IVA todas las noches	↔Midazolam	1.12 (1.01, 1.25)	1.13 (1.01, 1.25)
Digoxina	Dosis única de 0.5 mg	100 mg de TEZ/150 mg de IVA todas las mañanas + 150 mg de IVA todas las noches	↑ Digoxina	1.30 (1.17, 1.45)	1.32 (1.07, 1.64)
Anticonceptivos orales	Etinilestradiol/noretindrona 0.035 mg/1.0 mg una vez al día	100 mg de TEZ/150 mg de IVA todas las mañanas + 150 mg de IVA todas las noches	↔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)
Rosiglitazona	Dosis oral única de 4 mg	150 mg de IVA dos veces al día	↔Rosiglitazona	0.975 (0.897, 1.06)	0.928 (0.858, 1.00)
Desipramina	Dosis única de 50 mg	150 mg de IVA dos veces al día	↔Desipramina	1.04 (0.985, 1.10)	1.00 (0.939, 1.07)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambios. CI = intervalo de confianza; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; PK = farmacocinética

<b>Tabla 7: Impacto de otros fármacos en tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor</b>					
Fármaco	Dosis y cronograma		Efecto en la PK de TEZ/IVA	Media de la relación (CI del 90 %) de tezacaftor e ivacaftor Sin efecto: 1.0	
	Dosis	TEZ/IVA o IVA		AUC	C <sub>máx</sub>
Itraconazol	200 mg dos veces al día el Día 1, seguida de 200 mg una vez al día	25 mg de TEZ + 50 mg de IVA una vez al día	↑ Tezacaftor	4.02 (3.71, 4.63)	2.83 (2.62, 3.07)
			↑ Ivacaftor	15.6 (13.4, 18.1)	8.60 (7.41, 9.98)
Ciprofloxacina	750 mg dos veces al día	50 mg de TEZ + 150 mg de IVA dos veces al 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)
Anticonceptivos orales	Noretindrona/etinilestradiol 1.0 mg/0.035 mg una vez al día	100 mg de TEZ/150 mg de IVA todas las mañanas + 150 mg de IVA todas las noches	↔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 al día	Dosis única de 150 mg de IVA	↓ Ivacaftor	0.114 (0.097, 0.136)	0.200 (0.168, 0.239)
Fluconazol	Dosis única de 400 mg el Día 1, seguida de 200 mg una vez al día	150 mg de IVA dos veces al día	↑ Ivacaftor	2.95 (2.27, 3.82)	2.47 (1.93, 3.17)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambios. CI = intervalo de confianza; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; PK = farmacocinética  
\*El efecto no es clínicamente significativo. No es necesario realizar ajustes de dosis.

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y compromiso de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad ni compromiso de la fertilidad con la combinación de tezacaftor e ivacaftor. Sin embargo, se describen los estudios realizados con tezacaftor e ivacaftor por separado.

##### Tezacaftor

Se realizaron un estudio de dos años de duración en ratas Sprague-Dawley y un estudio de seis meses de duración en ratones transgénicos Tg.rasH2 para analizar el potencial carcinogénico de tezacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad con la administración de tezacaftor en ratas macho y hembra en dosis orales de hasta 50 y 75 mg/kg/día (aproximadamente 2 y 3 veces la MRHD en función de la suma de las AUC de tezacaftor y de sus metabolitos en machos y hembras, respectivamente). No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones transgénicos Tg.rasH2 machos y hembras en dosis de tezacaftor de hasta 500 mg/kg/día.

Tezacaftor arrojó resultados negativos para genotoxicidad en los siguientes análisis: Prueba de Ames para la mutación del gen bacteriano, análisis de aberración cromosómica *in vitro* en células ováricas de hámsteres chinos y prueba de micronúcleos en ratones *in vivo*.

No se observaron efectos en la fertilidad de machos o hembras ni en el desarrollo embrionario temprano en ratas en dosis orales de tezacaftor de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la MRHD en función de la suma de la AUC de tezacaftor y del metabolito M1).

### Ivacaftor

Se llevaron a cabo estudios de dos años de duración en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley para analizar el potencial carcinogénico de ivacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad con ivacaftor en ratones o ratas en dosis orales de hasta 200 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente (que equivalen, aproximadamente, a 2 y 9 veces la MRHD, respectivamente, en función de la suma de las AUC de ivacaftor y de sus metabolitos).

Ivacaftor arrojó resultados negativos para genotoxicidad en los siguientes análisis: Prueba de Ames para la mutación del gen bacteriano, análisis de aberración cromosómica *in vitro* en células ováricas de hámsteres chinos y prueba de micronúcleos en ratones *in vivo*.

Ivacaftor comprometió los índices de fertilidad y de desempeño reproductivo en ratas macho y hembra en dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 9 y 6 veces, respectivamente, la MRHD en función de la suma de las AUC de ivacaftor y sus metabolitos). Se observaron aumentos en los períodos de celo prolongados en hembras en dosis de 200 mg/kg/día. La administración de ivacaftor también aumentó la cantidad de hembras que presentaron embriones inviábiles y disminuyó los cuerpos lúteos, las implantaciones y los embriones viables en ratas en dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la MRHD en función de la suma de las AUC de ivacaftor y sus metabolitos) cuando se administró la dosis en las madres antes de la preñez y durante la primera etapa de la preñez. Estos compromisos de la fertilidad y del desempeño reproductivo en ratas macho y hembra en dosis de 200 mg/kg/día se atribuyeron a una toxicidad severa. No se observaron efectos en los índices de fertilidad y de desempeño reproductivo en ratas macho y hembra en dosis  $\leq 100$  mg/kg/día (aproximadamente 6 y 4 veces, respectivamente, la MRHD en función de la suma de las AUC de ivacaftor y sus metabolitos).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### Determinación de dosis:

La selección de dosis para el programa clínico consistió principalmente en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, y de cohortes múltiples que incluyó a 176 pacientes que padecían FQ (homocigóticos para la mutación *F508del*), tenían más de 18 años y presentaban un valor de ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$  en la selección. En el estudio, 34 y 106 pacientes, respectivamente, recibieron tezacaftor en una dosis diaria de 10 mg, 30 mg, 100 mg, o 150 mg en forma individual o en combinación con 150 mg de ivacaftor cada 12 horas, y 33 pacientes recibieron placebo. Durante el período de tratamiento de 28 días, se observaron aumentos dependientes de la dosis en la media del cambio en el ppFEV<sub>1</sub> con respecto al inicio con tezacaftor en combinación con ivacaftor. En general, tezacaftor/ivacaftor presentó una media de efecto de tratamiento mayor que tezacaftor solo. No se observó ningún beneficio adicional con tezacaftor a dosis superiores a 100 mg por día.

### Eficacia:

La eficacia de SYMDEKO en pacientes con FQ a partir de los 12 años se evaluó en tres ensayos doble ciego, controlados con placebo y de fase III (Ensayos 1, 2 y 3).

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

El Ensayo 2 fue un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 períodos, de 3 tratamientos y de 8 semanas de duración en pacientes con FQ que eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se predijo que presentaría respuesta a la administración de tezacaftor/ivacaftor. Las mutaciones que se predijeron que presentarían respuesta se seleccionaron en función del fenotipo clínico (suficiencia pancreática), de los datos de biomarcadores (tinta de cloruro), y de la capacidad de respuesta *in vitro* a la administración de tezacaftor/ivacaftor [consulte la sección Estudios clínicos (14.2)]. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran secuencias de tratamiento que incluyeron SYMDEKO, ivacaftor y placebo.

El Ensayo 3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 grupos y de 12 semanas de duración en pacientes con FQ que eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación de *CFTR* que se predijo que no presentaría respuesta a tezacaftor/ivacaftor. Las mutaciones que se predijo que no presentarían respuesta se seleccionaron para el estudio en función de la verosimilitud biológica (clase de mutación), del fenotipo clínico (insuficiencia pancreática), de los datos de biomarcadores (tinta de cloruro) y de las pruebas *in vitro* realizadas con tezacaftor y/o ivacaftor.

Los pacientes de todos los ensayos continuaron con las terapias de estándar de atención para la FQ (por ejemplo, broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa  $\alpha$  y solución salina hipertónica) y fueron elegibles para pasar a la extensión abierta de 96 semanas de duración. Los pacientes presentaban un valor de ppFEV<sub>1</sub> en la selección entre el 40 y 90 %. Se excluyó de estos ensayos a los pacientes que presentaban antecedentes de colonización con organismos asociados con un empeoramiento más rápido de la condición pulmonar como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, o *Mycobacterium abscessus*, o que presentaban dos o más resultados anormales en pruebas de la función hepática en la selección (ALT, AST, fosfatasa alcalina [Alkaline phosphatase, AP], gammaglutamil transferasa [GGT]  $\geq 3$  veces el ULN o bilirrubina total  $\geq 2$  veces el ULN) o bien valores de AST o ALT  $\geq 5$  veces el ULN.

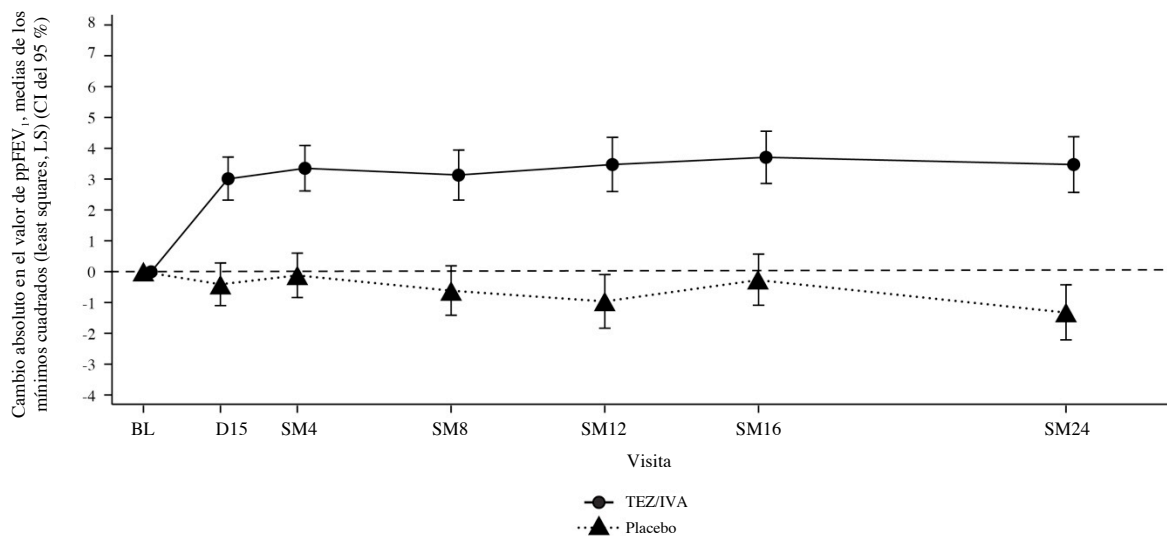
### **14.1 Ensayo en pacientes con FQ que eran homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* (Ensayo 1)**

En el Ensayo 1 se evaluó a 504 pacientes (248 recibieron SYMDEKO y 256 recibieron placebo) a partir de los 12 años (media de la edad: 26,3 años) con FQ. La media del ppFEV<sub>1</sub> en el inicio era 60,0 % [rango: 27,8 % a 96,2 %]. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio en la función pulmonar, según lo determina el cambio absoluto con respecto al inicio en el ppFEV<sub>1</sub> hasta la Semana 24. El tratamiento con SYMDEKO provocó una mejoría estadísticamente significativa en el ppFEV<sub>1</sub>. La diferencia de tratamiento entre SYMDEKO y placebo para la media del cambio absoluto en los valores de ppFEV<sub>1</sub> con respecto al inicio hasta la Semana 24 fue de 4,0 puntos porcentuales (CI de 95 %: 3,1, 4,8;  $P < 0,0001$ ). Estos cambios persistieron durante todo el período de tratamiento de 24 semanas (Figura 2). Las mejorías en el ppFEV<sub>1</sub> se observaron independientemente de la edad, del sexo, del valor de ppFEV<sub>1</sub> en el inicio, de la colonización con *Pseudomonas*, del uso concomitante de los medicamentos del estándar de atención para la FQ y de la región geográfica.

Entre las variables más importantes de la eficacia secundaria, se incluyeron el cambio relativo con respecto al inicio en el ppFEV<sub>1</sub> hasta la Semana 24; la cantidad de episodios de exacerbación pulmonar desde el inicio hasta la Semana 24; el cambio absoluto en el IMC con respecto al inicio en la Semana 24, y el cambio absoluto en el Puntaje del dominio respiratorio en el cuestionario CFQ-R (una medición de los síntomas respiratorios relevantes para los pacientes con FQ, como tos, producción de esputo y dificultades para respirar) desde el inicio hasta la Semana 24. A los fines de este ensayo, una exacerbación pulmonar se define como un cambio en la terapia con antibióticos (IV, inhalados u orales) que se realiza como consecuencia de la presencia de 4 o más de los 12 signos o síntomas pulmonares/ de los senos paranasales especificados con antelación. Consulte la Tabla 8 para conocer el resumen de los resultados secundarios clave obtenidos en el Ensayo 1.

Tabla 8: Análisis clave de la eficacia secundaria, grupo de análisis completo (Ensayo 1)*			
		Placebo N=256	SYMDEKO N=248
Cambio relativo en los valores de ppFEV <sub>1</sub> desde el inicio hasta la Semana 24 (%)	Diferencia terapéutica (CI del 95 %) Valor P	- NC	6.8 (5.3, 8.3) P < 0.0001 <sup>‡</sup>
Cantidad de episodios de exacerbación pulmonar desde el inicio hasta la Semana 24	Cantidad de eventos (tasa de eventos por año <sup>†</sup> ) Relación de incidencias (CI del 95 %) Valor P	122 (0.99) NC	78 (0.64) 0.65 (0.48, 0.88) P = 0.0054 <sup>‡</sup>
Cambio absoluto en el IMC con respecto al inicio en la Semana 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Diferencia terapéutica (CI del 95 %)	-	0.06 (-0.08, 0.19)
Cambio absoluto en el Puntaje del dominio respiratorio en el cuestionario CFQ-R desde el inicio hasta la Semana 24 (puntos)	Diferencia terapéutica (CI del 95 %)	-	5.1 (3.2, 7.0)

IMC: índice de masa corporal; CI: intervalo de confianza; CFQ-R: Cuestionario de fibrosis quística revisado; IVA: ivacaftor; NC: no corresponde; ppFEV<sub>1</sub>: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en 1 segundo.  
 \*Se llevó a cabo un procedimiento de prueba jerárquico para los criterios de valoración primarios y secundarios en comparación con placebo; en cada paso, se requirió un valor de P ≤ 0.05 y que todas las pruebas previas también cumplieran con este nivel de significación para brindar significación estadística.  
<sup>†</sup> Relación estimada de eventos por año, calculada usando 48 semanas por año.  
<sup>‡</sup> Indica que la significación estadística se ha confirmado en el procedimiento de prueba jerárquico. Se consideró que otras mediciones de la eficacia no fueron estadísticamente significativas.

 Figura 2: Cambio absoluto desde el inicio en el porcentaje predicho de FEV<sub>1</sub> en cada visita en el Ensayo 1


#### 14.2 Ensayo en pacientes con FQ que eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda meditación que se predijo que presentaría respuesta a la administración de tezacaftor/ivacaftor (Ensayo 2)

En el Ensayo 2 se evaluó a 244 pacientes a partir de los 12 años (media de la edad: 34.8 años) con FQ. La media del ppFEV<sub>1</sub> en el inicio era 62.3 % [rango: 34.6 a 93.5]. Entre los 244 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 146 pacientes presentaban mutaciones por empalme y 98 pacientes presentaban una mutación con cambio de sentido como el segundo alelo. En total, 161 pacientes recibieron SYMDEKO, 156 pacientes recibieron ivacaftor y 161 pacientes recibieron placebo. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la media del cambio absoluto con respecto al inicio del estudio en el porcentaje predicho del FEV<sub>1</sub> que se promedia en las Semanas 4 y 8 de tratamiento. El criterio clave de valoración secundario de la eficacia fue el cambio absoluto en el Puntaje del dominio respiratorio en el cuestionario CFQ-R con respecto al inicio del estudio, en un promedio de las Semanas 4 y 8 de tratamiento. Para la población general, el tratamiento con SYMDEKO en comparación con el placebo provocó una mejoría significativa en los valores del ppFEV<sub>1</sub> [6.8 puntos porcentuales (CI del 95 %: 5.7, 7.8); P < 0.0001] y del Puntaje del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R [11.1 puntos (CI del 95 %: 8.7, 13.6); P < 0.0001]. La diferencia terapéutica en los valores del ppFEV<sub>1</sub> entre los pacientes tratados con ivacaftor y con placebo fue de 4.7 puntos porcentuales (CI del 95 %: 3.7, 5.8; P < 0.0001) y de 2.1 puntos porcentuales (CI del 95 %: 1.2, 2.9; P < 0.0001) entre los pacientes tratados con SYMDEKO y con ivacaftor, lo que fue estadísticamente significativo. Las mejorías en el ppFEV<sub>1</sub> se observaron independientemente de la edad, del valor de ppFEV<sub>1</sub> en el inicio, del sexo, de la colonización con *Pseudomonas*, del uso concomitante de los medicamentos del estándar de atención para la FQ y de la región geográfica. También se observaron mejorías estadísticamente significativas en comparación con el placebo en el subgrupo de pacientes que presentaban mutaciones por empalme y mutaciones con cambio de sentido (Tabla 9).

<b>Tabla 9: Efecto del SYMDEKO para las variables de eficacia en los subgrupos con mutaciones de CFTR por empalme y con cambio de sentido</b>			
<b>Mutación (n)</b>	<b>Cambio absoluto en el porcentaje predicho de FEV<sub>1</sub>**</b>	<b>Cambio absoluto en el Puntaje del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (en puntos)<sup>§</sup></b>	<b>Cambio absoluto en la tinta de cloruro (mmol/l)<sup>§</sup></b>
<b>Mutaciones por empalme</b> (n=93 para TEZ/IVA, n=97 para PBO) Los resultados se presentan como la diferencia en la media del cambio (CI del 95 %) con respecto al inicio del estudio para los pacientes tratados con SYMDEKO en comparación con los pacientes tratados con placebo:			
	7.4 (6.0, 8.7)	9.5 (6.3, 12.7)	-5.4 (-8.0, -2.7)
<b>Por mutación por empalme individual</b> (n). Los resultados se presentan como la media (mínimo, máximo) para el cambio con respecto al inicio del estudio para los 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 <sup>‡</sup> (0)	NC	NC	NC
<b>Mutaciones con cambio de sentido</b> (n=66 para TEZ/IVA, n=63 para PBO) Los resultados se presentan como la diferencia en la media del cambio (CI del 95 %) con respecto al inicio del estudio para los pacientes tratados con SYMDEKO en comparación con los pacientes tratados con placebo:			
	5.9 (4.2, 7.5)	13.4 (9.6, 17.3)	-16.3 (-19.7, -12.9)
<b>Por mutación con cambio de sentido individual</b> (n). Los resultados se presentan como la media (mínimo, máximo) para el cambio con respecto al inicio del estudio para los 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)
*Promedio de los valores de las Semanas 4 y 8. <sup>‡</sup> El cambio absoluto en los valores de ppFEV <sub>1</sub> en función de las mutaciones individuales es un análisis ad hoc. <sup>§</sup> El cambio absoluto en el Puntaje del dominio respiratorio en el cuestionario CFQ-R y el cambio absoluto en la tinta de cloruro por subgrupos con mutaciones y por mutaciones individuales son análisis ad hoc. (n=) cantidades de pacientes analizados ±Los pacientes inscritos no recibieron tezacaftor/ivacaftor.			

En un análisis del IMC en la Semana 8, un criterio de valoración exploratorio, los pacientes tratados con SYMDEKO presentaron una media de la mejoría de 0.2 kg/m<sup>2</sup> [CI del 95 % (0.0, 0.3)], 0.1 kg/m<sup>2</sup> [CI del 95 % (-0.1, 0.3)] y 0.3 kg/m<sup>2</sup> [CI del 95 % (0.1, 0.5)] en comparación con el placebo para las poblaciones de pacientes generales, con mutación por empalme y con mutación con cambio de sentido, respectivamente.

### 14.3 Ensayo en pacientes con FQ que eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación que se predijo que no presentaría respuesta a la administración de tezacaftor/ivacaftor (Ensayo 3)

En el Ensayo 3, se evaluó a 168 pacientes a partir de los 12 años (media de edad: 26.1 años) que padecían FQ (83 recibían SYMDEKO y 85 recibían placebo) y eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación de *CFTR* que se predijo que no presentaría respuesta al tratamiento con tezacaftor/ivacaftor. Se inscribió en el estudio a los pacientes con FQ y que presentaban la mutación *F508del* y una de las siguientes mutaciones en el gen *CFTR* (se presentan en orden descendente de frecuencia): W1282X, G542X, N1303K, 621+1G>T, 1717-1G>A, 1898+1G>A, *CFTR*dele2,3, 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 ppFEV<sub>1</sub> en el inicio era 57.5 % [rango: 31.0 a 96.7]. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio con respecto al inicio en el ppFEV<sub>1</sub> absoluto hasta la Semana 12. La diferencia terapéutica general entre SYMDEKO y placebo para la media del cambio absoluto en los valores de ppFEV<sub>1</sub> con respecto al inicio hasta la Semana 12 fue de 1.2 puntos porcentuales (CI de 95 %: -0.3, 2.6). Se puso fin al estudio luego de los análisis provisionarios planificados porque se cumplieron los criterios de ineficacia especificados con antelación.

## 16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

SYMDEKO se presenta en un envase conjunto de un comprimido con una combinación de dosis fija de tezacaftor/ivacaftor y un comprimido de ivacaftor. Los comprimidos con una combinación de dosis fija de tezacaftor/ivacaftor se suministran como comprimidos amarillos, con forma de cápsulas, que contienen 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor. Los comprimidos tienen impresa en relieve la leyenda "V100" en un lado y son lisos del otro lado. Los comprimidos de ivacaftor se suministran como comprimidos celestes, recubiertos y con forma de cápsulas que contienen 150 mg de ivacaftor. Los comprimidos tienen impresos los caracteres "V150" en un lado y son lisos del otro lado. SYMDEKO se suministra de la siguiente forma:

Envase de cartón con 56 comprimidos que contiene el suministro para 4 semanas (4 tiras semanales, cada una contiene 14 comprimidos)

**Código Nacional de Medicamento (National Drug Code, NDC) 51167-661-01**

Se debe almacenar a una temperatura de 20 a 25 °C (68 a 77 °F); se permiten desviaciones a una temperatura entre 15 y 30 °C (59 a 86 °F) [consulte las pautas de Temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP)].

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indique a los pacientes que lean las instrucciones de uso para pacientes aprobadas por la FDA (Información para pacientes).

### Aumentos y monitoreo de las transaminasas (ALT o AST)

Informe a los pacientes que se han producido aumentos en las pruebas hepáticas en pacientes tratados con SYMDEKO o con ivacaftor en forma individual. Se deben analizar las transaminasas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con SYMDEKO, cada tres meses durante el primer año de tratamiento y una vez por año a partir de ese momento. En pacientes que presenten antecedentes de aumentos de las transaminasas, se debe considerar una frecuencia mayor del monitoreo [consulte la sección *Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Interacciones farmacológicas con inductores e inhibidores de CYP3A

Solicítele a los pacientes que le informen acerca de todos los medicamentos que toman, incluidos los suplementos herbarios y las vitaminas. No se recomienda la administración conjunta de SYMDEKO con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, rifampicina o hierba de San Juan), ya que pueden disminuir la efectividad terapéutica de SYMDEKO. Se recomienda ajustar la dosis a un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor dos veces por semana, que debe tomarse con 3 a 4 días de diferencia, si se administra en forma conjunta con inhibidores potentes de CYP3A, como el ketoconazol. Indíquele al paciente que no debe tomar la dosis de la noche de 150 mg de ivacaftor. Se recomienda la reducción de la dosis a un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor o 150 mg de ivacaftor, tomados en días alternados a la mañana, cuando se administra en conjunto con inhibidores moderados de CYP3A, como el fluconazol. Indíquele al paciente que no debe tomar la dosis de la noche de 150 mg de ivacaftor. Se deben evitar los alimentos o las bebidas que contienen toronja (pomelo) o naranjas de Sevilla [consulte la sección *Advertencias y precauciones (5)*, *Interacciones farmacológicas (7)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

### Cataratas

Infórmeles a los pacientes que se han observado anomalías en el cristalino del ojo (cataratas) en algunos niños y adolescentes que recibían tratamiento con SYMDEKO o con ivacaftor en forma individual. Se deben realizar exámenes oftalmológicos iniciales y de seguimiento en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con SYMDEKO [consulte la sección *Advertencias y precauciones (5.3)*].

### Uso en pacientes con deterioro hepático

Pregunte y/o evalúe si los pacientes tienen deterioro hepático. Ajuste la dosis en pacientes que presenten deterioro moderado en la función hepática (Clase B en la escala de Child-Pugh, puntaje de 7 a 9) a un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día a la mañana e indíquele al paciente que no tome la dosis de la noche de 150 mg de ivacaftor. No se ha evaluado SYMDEKO en pacientes con deterioro hepático severo (Clase C en la escala de Child-Pugh, puntaje de 10 a 15). Sin embargo, se espera que la exposición sea considerablemente mayor a la observada en pacientes con deterioro hepático moderado. Cuando se prevea que los beneficios superarán a los riesgos, se debe usar SYMDEKO con precaución en pacientes con deterioro hepático severo en una dosis de un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día a la mañana o con menos frecuencia. Indíquele al paciente que no debe tomar la dosis de la noche de 150 mg de ivacaftor. No se recomienda realizar ajustes de dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Clase A en la escala de Child-Pugh, puntaje de 5 a 6) [consulte las secciones *Dosificación y administración (2.2)*, *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

### Administración

Informe a los pacientes que SYMDEKO se absorbe mejor en el cuerpo si se toma junto con alimentos que contienen grasas. Los pacientes que llevan una alimentación típica para la FQ cumplen este requisito. Entre los ejemplos de alimentos, se incluyen huevos, manteca, mantequilla de maní, pizza de queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso y yogur), etc. [consulte las secciones *Dosificación y administración (2.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

Se debe informar a los pacientes cómo proceder si se olvidan de tomar una dosis SYMDEKO o ivacaftor:

- Si pasaron menos de 6 horas del horario en el que normalmente se toma SYMDEKO, se debe indicar a los pacientes que tomen la dosis prescrita de SYMDEKO con alimentos que contengan grasa en cuanto sea posible.
- Si pasaron más de 6 horas del horario en el que normalmente se toma SYMDEKO, NO se debe tomar la dosis olvidada y el paciente debe retomar el cronograma de dosificación habitual.
- Se debe indicar a los pacientes que deben comunicarse con su prestador de atención médica si tienen preguntas.



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

Aprobado en febrero de 2018

VERTEX y el logotipo triangular de VERTEX son marcas comerciales registradas y SYMDEKO es una marca comercial de Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Todas las otras marcas comerciales que se mencionan en el presente documento pertenecen a sus respectivos propietarios.

©2018 Vertex Pharmaceuticals Incorporated  
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS  
554061-01

**La Información para pacientes está perforada para su entrega al paciente.**

**INFORMACIÓN PARA PACIENTES  
SYMDEKO  
(comprimidos de tezacaftor/ivacaftor; comprimidos de ivacaftor)  
para uso oral**

**¿Qué es SYMDEKO?**

- SYMDEKO es un medicamento recetado indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de los 12 años que presentan dos copias de la mutación F508del o que presentan al menos una mutación en el gen de la FQ que presenta respuesta al tratamiento con SYMDEKO.
- Hable con su médico para saber si presenta una mutación del gen de la FQ indicada.

Se desconoce si SYMDEKO es seguro y eficaz en niños menores de 12 años.

**No tome SYMDEKO si toma determinados medicamentos o suplementos herbarios como los siguientes:**

- antibióticos como rifampicina (Rifamate<sup>®</sup>, Rifater<sup>®</sup>) o rifabutina (Mycobutin<sup>®</sup>);
- medicamentos para las convulsiones como fenobarbital, carbamazepina (Tegretol<sup>®</sup>, Carbatrol<sup>®</sup>, Equetro<sup>®</sup>), o fenitoína (Dilantin<sup>®</sup>, Phenytek<sup>®</sup>);
- hierba de San Juan.

Hable con su médico antes de tomar SYMDEKO si toma algunos de los medicamentos o suplementos herbarios que se mencionan antes.

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

- si tiene o ha tenido problemas hepáticos;
- si tiene problemas renales;
- si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si SYMDEKO puede perjudicar al feto. 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.

SYMDEKO puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa SYMDEKO. **Infórmele al médico acerca de todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas, y suplementos herbarios, porque es posible que deba ajustarse la dosis de SYMDEKO cuando se toma con determinados medicamentos.

Solicítele al médico o al farmacéutico una lista de esos medicamentos si no está seguro.

En especial, debe informarle al médico si toma:

- medicamentos antimicóticos como ketoconazol (*por ejemplo*, Nizoral<sup>®</sup>), itraconazol (*por ejemplo*, Sporanox<sup>®</sup>), posaconazol (*por ejemplo*, Noxafil<sup>®</sup>), voriconazol (*por ejemplo*, Vfend<sup>®</sup>) o fluconazol (*por ejemplo*, Diflucan<sup>®</sup>);
- antibióticos como telitromicina (*por ejemplo*, Ketek<sup>®</sup>), claritromicina (*por ejemplo*, Biaxin<sup>®</sup>) o eritromicina (*por ejemplo*, Ery-Tab<sup>®</sup>).

Conozca medicamentos que toma. Lleve una lista de ellos para mostrársela al médico y al farmacéutico cuando adquiera un medicamento nuevo.

**¿Cómo debo tomar SYMDEKO?**

- Tome SYMDEKO exactamente como le indique el médico.
- Tome SYMDEKO únicamente por boca.
- SYMDEKO está compuesto por dos comprimidos distintos.
  - El comprimido amarillo tiene la leyenda "V100" e incluye los medicamentos tezacaftor e ivacaftor. Tome un comprimido amarillo a la mañana.
  - El comprimido celeste tiene la leyenda "V150" e incluye el medicamento ivacaftor. Tome un comprimido celeste a la noche.
- Debe tomar el comprimido amarillo y el comprimido celeste con **12** horas de diferencia, aproximadamente.
- Siempre debe tomar SYMDEKO con alimentos que contengan grasa. Entre los ejemplos de alimentos que contienen grasa, se incluyen huevos, manteca, mantequilla de maní, pizza de queso y productos lácteos enteros como leche entera, queso y yogur.
- Si se olvida de tomar una dosis de SYMDEKO y:
  - pasaron **menos de 6 horas** del horario en el que normalmente toma el comprimido amarillo a la mañana o el comprimido celeste a la noche, **tome la dosis olvidada** con alimentos que contengan grasa en cuanto pueda. Luego, tome la dosis siguiente en el horario habitual.
  - pasaron **más de 6 horas** del horario en el que normalmente toma el comprimido amarillo a la mañana o el

comprimido celeste a la noche, **no tome la dosis olvidada**. Tome la dosis siguiente en el horario habitual con alimentos que contengan grasa.

- No tome una cantidad mayor a la dosis habitual de SYMDEKO para compensar por una dosis olvidada.

**¿Qué debo evitar mientras tomo SYMDEKO?**

- SYMDEKO puede provocar mareos en las personas que lo toman. No maneje un auto, no utilice maquinarias ni realice ninguna actividad que requiera que esté alerta hasta conocer de qué forma lo afecta SYMDEKO.
- Evite los alimentos y bebidas que contengan toronja (pomelo) o naranjas de Sevilla mientras toma SYMDEKO.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SYMDEKO?**

**SYMDEKO puede provocar efectos secundarios serios, incluidos los siguientes:**

- **Se han informado aumentos en las enzimas hepáticas de la sangre** en personas que reciben tratamiento con SYMDEKO o con ivacaftor en forma individual. El médico llevará a cabo análisis de sangre para controlar el hígado:
  - antes de que comience a tomar SYMDEKO;
  - cada 3 meses durante el primer año de que tome SYMDEKO;
  - todos los años mientras toma SYMDEKO.

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

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

- dolor o molestias en el área superior derecha del estómago (área abdominal);
- náuseas o vómitos;
- coloración amarilla en la piel o la parte blanca del ojo;
- coloración oscura o ámbar en la orina;
- pérdida del apetito.

- **Anormalidades en el cristalino del ojo (cataratas)** en algunos niños y adolescentes que recibieron tratamiento con SYMDEKO o con ivacaftor en forma individual. Si es niño o adolescente, el médico debe realizar exámenes oculares antes del tratamiento y durante el tratamiento con SYMDEKO para detectar cataratas.

Entre los efectos secundarios más frecuentes de SYMDEKO, se incluyen los siguientes:

- cefalea;
- congestión en los senos paranasales;
- náuseas;
- mareos.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SYMDEKO.

Llame al médico para obtener asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a la FDA al teléfono 1-800-FDA-1088.

**¿Cómo debo almacenar SYMDEKO?**

- Almacene SYMDEKO a temperatura ambiente, entre 68 y 77 °F (20 a 25 °C).
- No utilice SYMDEKO luego de la fecha de vencimiento que figura en el paquete.

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

**Información general sobre el uso seguro y eficaz de SYMDEKO.**

En ocasiones, se recetan medicamentos para fines diferentes a los que se mencionan en el folleto informativo para pacientes. No utilice SYMDEKO para tratar una afección para la cual no se ha recetado. No les dé SYMDEKO a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

Puede solicitarle al farmacéutico o al médico información sobre SYMDEKO que esté redactada para profesionales de la salud.

**¿Cuáles son los componentes de SYMDEKO?**

**Comprimidos de tezacaftor/ivacaftor:**

**Ingredientes activos:** tezacaftor e ivacaftor

**Excipientes:** succinato acetato de hipromelosa, lauril sulfato de sodio, hipromelosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)/hipromelosa 2910, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, talco y óxido de hierro amarillo.

**Comprimidos de ivacaftor:**

**Ingredientes activos:** ivacaftor

**Excipientes:** dióxido de silicón coloidal, croscarmelosa sódica, succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, cera de carnaúba, colorante azul N.º 2 utilizado en FD&C, 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

VERTEX y el logotipo triangular de VERTEX son marcas comerciales registradas y SYMDEKO es una marca comercial de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Todas las otras marcas comerciales que se mencionan en el presente documento pertenecen a sus respectivos propietarios.

©2018 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Para obtener más información, visite [www.symdeko.com](http://www.symdeko.com) o llame al 1-877-752-5933.

554061-01

Esta Información para pacientes ha recibido la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Aprobado en febrero de 2018