

**REF. RF2036294/23** **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**TRIKAFTA**  
**50/25/37,5 mg– 75 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**ELEXACAFTOR-TEZACAFTOR-IVACAFTOR**  
**IVACAFTOR**

**Vía oral**

Industria Estadounidense

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

## **FORMULA**

**- *Comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor:***

*Principios activos:* elexacaftor 50 mg, tezacaftor 25 mg e ivacaftor 37,5 mg.

*Excipientes:* hipromelosa, **hipromelosa acetato succinato**, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

*Cada comprimido oblongo de color naranja claro, tiene grabada la inscripción "T50" sobre un lado y es liso del otro lado.*

**- *Comprimidos de ivacaftor:***

*Principio activo:* ivacaftor 75 mg

*Excipientes:* dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, **hipromelosa acetato succinato**, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, cera de carnauba, azul FD&C n.º 2, PEG 3350, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, hidróxido de amonio, óxido de hierro negro, propilenglicol y goma laca.

*Cada comprimido oblongo de color celeste tiene impreso los caracteres "V 75" en tinta negra sobre un lado y es liso del otro lado.*

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA.**

**Clasificación ATC: R07AX32**

## **INDICACIONES**

TRIKAFTA está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes mayores de 6 años que tienen al menos una mutación *F508del* en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) o una mutación en el gen CFTR que sea susceptible a responder según los datos in vitro [ver Farmacología clínica].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

**Descripción**

TRIKAFTA es un producto coenvasado compuesto por comprimidos combinados en dosis fijas de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor junto con comprimidos de ivacaftor. Ambos comprimidos se administran por vía oral.

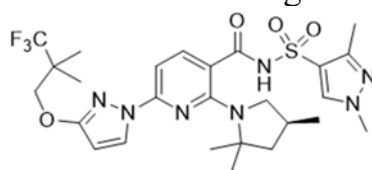
Los comprimidos combinados en dosis fijas de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor se suministran en forma de: comprimido recubierto, oblongo, de color naranja claro, que contiene **50 mg de elexacaftor, 25 mg de tezacaftor y 37,5 mg de ivacaftor**. El comprimido combinado en dosis fijas contiene los siguientes excipientes: hipromelosa, **hipromelosa acetato succinato**, laurilsulfato de sodio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. El recubrimiento pelicular de los comprimidos contiene hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

El comprimido de ivacaftor se suministra en forma de comprimido recubierto, oblongo, de color celeste que contiene **75 mg de ivacaftor** y los siguientes excipientes: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, **hipromelosa acetato succinato**, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y laurilsulfato de sodio. El recubrimiento pelicular de los comprimidos contiene cera de carnauba, azul FD&C n.º 2, PEG 3350, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio. La tinta de impresión contiene hidróxido de amonio, óxido de hierro negro, propilenglicol y goma laca.

A continuación se describen los principios activos de TRIKAFTA.

**Elexacaftor**

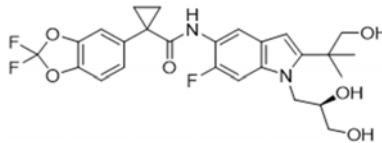
El elexacaftor es un sólido blanco que es prácticamente insoluble en agua (<1 mg/ml). Su nombre químico es N (1,3 dimetil-1H-pirazol 4 sulfonil)-6 [3-(3,3,3 trifluoro-2,2 dimetilpropoxi)-1H pirazol-1 il]-2 [(4S)-2,2,4 trimetilpirrolidin-1 il]piridin-3 carboxamida. Su fórmula molecular es C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>SF<sub>3</sub>, y su peso molecular es 597,66. El elexacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



**REF. RF2036294/23**                      **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

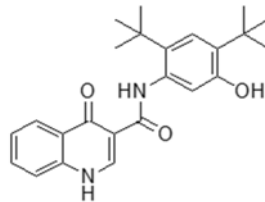
*Tezacaftor*

El tezacaftor es un sólido blanco a blanquecino que es prácticamente insoluble en agua (<5 microgramos/ml). Su nombre químico es 1 (2,2 difluoro-2H-1,3 benzodioxol-5 il)-N {1 [(2R)-2,3 dihidroxipropil]-6 fluoro-2 (1 hidroximetilpropan-2 il)-1H-indol-5 il}ciclopropan-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 tiene la siguiente fórmula estructural:



*Ivacaftor*

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

### Mecanismo de acción

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

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

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

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

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

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

**REF. RF2036294/23**                      **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

<b>Tabla 1: Lista de mutaciones del gen CFTR que responden a TRIKAFTA</b>					
<i>3141del9</i>	<i>E822K</i>	<i>G1069R</i>	<i>L967S</i>	<i>R117L</i>	<i>S912L</i>
<i>546insCTA</i>	<i>F191V</i>	<i>G1244E</i>	<i>L997F</i>	<i>R117P</i>	<i>S945L</i>
<i>A46D</i>	<i>F311del</i>	<i>G1249R</i>	<i>L1077P</i>	<i>R170H</i>	<i>S977F</i>
<i>A120T</i>	<i>F311L</i>	<i>G1349D</i>	<i>L1324P</i>	<i>R258G</i>	<i>S1159F</i>
<i>A234D</i>	<i>F508C</i>	<i>H139R</i>	<i>L1335P</i>	<i>R334L</i>	<i>S1159P</i>
<i>A349V</i>	<i>F508C;S1251N</i> <sup>†</sup>	<i>H199Y</i>	<i>L1480P</i>	<i>R334Q</i>	<i>S1251N</i>
<i>A455E</i>	<i>F508del</i> *	<i>H939R</i>	<i>M152V</i>	<i>R347H</i>	<i>S1255P</i>
<i>A554E</i>	<i>F575Y</i>	<i>H1054D</i>	<i>M265R</i>	<i>R347L</i>	<i>T338I</i>
<i>A1006E</i>	<i>F1016S</i>	<i>H1085P</i>	<i>M952I</i>	<i>R347P</i>	<i>T1036N</i>
<i>A1067T</i>	<i>F1052V</i>	<i>H1085R</i>	<i>M952T</i>	<i>R352Q</i>	<i>T1053I</i>
<i>D110E</i>	<i>F1074L</i>	<i>H1375P</i>	<i>M1101K</i>	<i>R352W</i>	<i>V201M</i>
<i>D110H</i>	<i>F1099L</i>	<i>I148T</i>	<i>P5L</i>	<i>R553Q</i>	<i>V232D</i>
<i>D192G</i>	<i>G27R</i>	<i>I175V</i>	<i>P67L</i>	<i>R668C</i>	<i>V456A</i>
<i>D443Y</i>	<i>G85E</i>	<i>I336K</i>	<i>P205S</i>	<i>R751L</i>	<i>V456F</i>
<i>D443Y;G576A;R668C</i> <sup>†</sup>	<i>G126D</i>	<i>I502T</i>	<i>P574H</i>	<i>R792G</i>	<i>V562I</i>
<i>D579G</i>	<i>G178E</i>	<i>I601F</i>	<i>Q98R</i>	<i>R933G</i>	<i>V754M</i>
<i>D614G</i>	<i>G178R</i>	<i>I618T</i>	<i>Q237E</i>	<i>R1066H</i>	<i>V1153E</i>
<i>D836Y</i>	<i>G194R</i>	<i>I807M</i>	<i>Q237H</i>	<i>R1070Q</i>	<i>V1240G</i>
<i>D924N</i>	<i>G194V</i>	<i>I980K</i>	<i>Q359R</i>	<i>R1070W</i>	<i>V1293G</i>
<i>D979V</i>	<i>G314E</i>	<i>I1027T</i>	<i>Q1291R</i>	<i>R1162L</i>	<i>W361R</i>
<i>D1152H</i>	<i>G463V</i>	<i>I1139V</i>	<i>R31L</i>	<i>R1283M</i>	<i>W1098C</i>
<i>D1270N</i>	<i>G480C</i>	<i>I1269N</i>	<i>R74Q</i>	<i>R1283S</i>	<i>W1282R</i>
<i>E56K</i>	<i>G551D</i>	<i>I1366N</i>	<i>R74W</i>	<i>S13F</i>	<i>Y109N</i>
<i>E60K</i>	<i>G551S</i>	<i>K1060T</i>	<i>R74W;D1270N</i> <sup>†</sup>	<i>S341P</i>	<i>Y161D</i>
<i>E92K</i>	<i>G576A</i>	<i>L15P</i>	<i>R74W;V201M</i> <sup>†</sup>	<i>S364P</i>	<i>Y161S</i>
<i>E116K</i>	<i>G576A;R668C</i> <sup>†</sup>	<i>L165S</i>	<i>R74W;V201M;D1270N</i> <sup>†</sup>	<i>S492F</i>	<i>Y563N</i>
<i>E193K</i>	<i>G622D</i>	<i>L206W</i>	<i>R75Q</i>	<i>S549N</i>	<i>Y1014C</i>
<i>E403D</i>	<i>G628R</i>	<i>L320V</i>	<i>R117C</i>	<i>S549R</i>	<i>Y1032C</i>
<i>E474K</i>	<i>G970D</i>	<i>L346P</i>	<i>R117G</i>	<i>S589N</i>	
<i>E588V</i>	<i>G1061R</i>	<i>L453S</i>	<i>R117H</i>	<i>S737F</i>	

\* *F508del* es una mutación de *CFTR* susceptible a responder, según los datos clínicos y los datos *in vitro* [ver Estudios clínicos].  
<sup>†</sup> Mutaciones complejas/compuestas en las que un único alelo del gen *CFTR* presenta mutaciones múltiples; existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo.

## **Farmacodinamia**

### Evaluación del cloruro sudoral

En el ensayo 1 (pacientes con una mutación *F508del* en un solo alelo y una mutación en el segundo alelo que genera ausencia de proteína CFTR o produce una proteína CFTR que no responde al ivacaftor ni al tezacaftor/ivacaftor), se observó una reducción en el cloruro sudoral respecto de la situación basal en la

**REF. RF2036294/23** **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

semana 4 y se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas [ver Estudios clínicos]. En el ensayo 2 (pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*), se observó una reducción en el cloruro sudoral respecto de la situación basal en la semana 4 [ver Estudios clínicos]. En el ensayo 3 (pacientes de 6 a menos de 12 años de edad que son homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* con una mutación en el segundo alelo que genera ausencia de proteína CFTR o produce una proteína CFTR que no responde al ivacaftor ni al tezacaftor/ivacaftor), el cambio absoluto medio en el cloruro sudoral desde la situación basal hasta la semana 24 fue de -60,9 mmol/l (IC del 95 %: -63,7, -58,2).

#### Electrofisiología cardíaca

Al administrar dosis hasta 2 veces mayores que la dosis máxima recomendada para elexacaftor y 3 veces mayores que la dosis máxima recomendada para tezacaftor e ivacaftor, el intervalo QT/QTc en los sujetos sanos no mostró una prolongación que fuera clínicamente relevante.

#### **Farmacocinética**

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

<b>Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los componentes de TRIKAFTA</b>			
	<b>Elexacaftor</b>	<b>Tezacaftor</b>	<b>Ivacaftor</b>
<b>Información general</b>			
AUC <sub>0-24</sub> (DE), mcg·h/ml <sup>a</sup>	162 (47,5) <sup>b</sup>	89,3 (23,2) <sup>b</sup>	11,7 (4,01) <sup>c</sup>
C <sub>máx</sub> (DE), mcg/ml <sup>a</sup>	9,2 (2,1)	7,7 (1,7)	1,2 (0,3)
Tiempo hasta el estado estacionario, días	Dentro de los 7 días	Dentro de los 8 días	Dentro de los 3-5 días
Índice de acumulación	2,2	2,07	2,4
<b>Absorción</b>			
Biodisponibilidad absoluta	80 %	No determinado	No determinado
Mediana del T <sub>máx</sub> (intervalo), horas	6 (4 a 12)	3 (2 a 4)	4 (3 a 6)

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

<b>Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los componentes de TRIKAFTA</b>			
	<b>Elexacaftor</b>	<b>Tezacaftor</b>	<b>Ivacaftor</b>
Efecto de los alimentos	El AUC aumenta de 1,9 a 2,5 veces (comida con contenido graso moderado)	Sin efecto clínicamente significativo	La exposición aumenta de 2,5 a 4 veces
<b>Distribución</b>			
Media (DE) del volumen aparente de distribución, L <sup>d</sup>	53,7 (17,7)	82,0 (22,3)	293 (89,8)
Unión a proteínas <sup>e</sup>	>99 %	Aproximadamente un 99 %	Aproximadamente un 99 %
<b>Eliminación</b>			
Media (DE) de la semivida eficaz, horas <sup>f</sup>	27,4 (9,31)	25,1 (4,93)	15,0 (3,92)
Media (DE) del aclaramiento aparente, l/horas	1,18 (0,29)	0,79 (0,10)	10,2 (3,13)
<b>Metabolismo</b>			
Vía principal	CYP3A4/5	CYP3A4/5	CYP3A4/5
Metabolitos activos	M23-ELX	M1-TEZ	M1-IVA
Potencia del metabolito respecto del fármaco original	Similar	Similar	Aproximadamente 1/3 del fármaco original
<b>Excreción<sup>g</sup></b>			
Vía principal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heces: 87,3 % (principalmente como metabolitos)</li> <li>• Orina: 0,23 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heces: 72 % (inalterado o como M2-TEZ)</li> <li>• Orina: 14 % (0,79 % inalterado)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heces: 87,8 %</li> <li>• Orina: 6,6 %</li> </ul>
<p><sup>a</sup> Sobre la base de 200 mg de elexacaftor y 100 mg de tezacaftor una vez al día/150 mg de ivacaftor cada 12 horas en estado estacionario en pacientes con FQ mayores de 12 años.</p> <p><sup>b</sup> AUC<sub>0-24h</sub>.</p> <p><sup>c</sup> AUC<sub>0-12h</sub>.</p> <p><sup>d</sup> El elexacaftor, el tezacaftor y el ivacaftor no se distribuyen preferencialmente hacia los glóbulos rojos humanos.</p> <p><sup>e</sup> El elexacaftor y el tezacaftor se unen principalmente a la albúmina. El ivacaftor se une principalmente a la albúmina, la alfa 1-glicoproteína ácida y la gammaglobulina humana.</p> <p><sup>f</sup> La media (DE) de las semividas terminales del elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor son de aproximadamente 24,7 (4,87) horas, 60,3 (15,7) horas y 13,1 (2,98) horas, respectivamente.</p> <p><sup>g</sup> Tras administrar dosis radiomarcadas.</p> <p>AUC<sub>cc</sub>: área bajo la curva de concentración en función del tiempo en estado estacionario; DE: desviación estándar; C<sub>máx</sub>: concentración máxima observada; T<sub>máx</sub>: tiempo hasta alcanzar la concentración máxima; AUC: área bajo la curva de concentración en función del tiempo.</p>			



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Poblaciones específicas

*Pacientes pediátricos de 6 a menos de 12 años de edad*

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

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

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

Las siguientes conclusiones sobre las exposiciones entre los adultos y la población pediátrica se basan en análisis de farmacocinética (FC) poblacional. Luego de la administración oral de TRIKAFTA a pacientes de 12 a menos de 18 años de edad (200 mg de elexacaftor c24h/100 mg de tezacaftor c24h/150 mg de ivacaftor c12h), la media ( $\pm$ DE) del AUC<sub>ec</sub> fue de 147 (36,8) mcg·h/ml, 88,8 (21,8) mcg·h/ml y 10,6 (3,35) mcg·h/ml, respectivamente para el elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor; estos son valores similares al AUC<sub>ec</sub> de los pacientes adultos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS***Pacientes con disfunción renal*

La excreción renal del elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor es mínima. La administración de elexacaftor solo o en combinación con tezacaftor e ivacaftor no se ha estudiado en sujetos con disfunción renal grave (TFGe  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o enfermedad renal terminal. De acuerdo con los análisis de FC poblacional, el aclaramiento del elexacaftor y del tezacaftor fue similar en sujetos con disfunción renal leve (TFGe de 60 a  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o moderada (TFGe de 30 a  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con los pacientes con función renal normal [ver *Uso en poblaciones específicas*].

*Pacientes con disfunción hepática*

La administración de elexacaftor solo o en combinación con tezacaftor e ivacaftor no se ha estudiado en sujetos con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh, puntuación 10-15). En un estudio clínico, luego de administrar dosis múltiples de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor durante 10 días, los sujetos con deterioro moderado de la función hepática (clase B de Child-Pugh, puntuación 7-9) presentaron un AUC un 25 % más alta y una C<sub>máx</sub> un 12 % más alta para el elexacaftor, un AUC un 73 % más alta y una C<sub>máx</sub> un 70 % más alta para el M23-ELX, un AUC un 36 % más alta y una C<sub>máx</sub> un 24 % más alta para el elexacaftor y el M23-ELX combinados, un AUC un 20 % más alta pero una C<sub>máx</sub> similar para el tezacaftor, y un AUC 1,5 veces más alta y una C<sub>máx</sub> un 10 % más alta para el ivacaftor en comparación con los sujetos sanos que compartían sus características demográficas [ver *Posología y administración, Advertencias y precauciones, Reacciones adversas y Uso en poblaciones específicas*].

Tezacaftor e ivacaftor

Luego de administrar dosis múltiples de tezacaftor e ivacaftor durante 10 días, los sujetos con deterioro moderado de la función hepática presentaron un AUC aproximadamente un 36 % más alta y una C<sub>máx</sub> un 10 % más alta para el tezacaftor, y un AUC 1,5 veces más alta pero una C<sub>máx</sub> similar para el ivacaftor en comparación con los sujetos sanos que compartían sus características demográficas.

Ivacaftor

En un estudio solo con ivacaftor, los sujetos con deterioro moderado de la función hepática presentaron valores similares de C<sub>máx</sub> del ivacaftor, pero el AUC<sub>0-∞</sub> del ivacaftor fue aproximadamente 2,0 veces más alta en comparación con los sujetos sanos que compartían sus características demográficas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

*Pacientes de sexo masculino y femenino*

De acuerdo con el análisis de FC poblacional, las exposiciones al elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor son similares en ambos sexos.

Estudios sobre interacciones medicamentosas

Se efectuaron estudios sobre interacciones medicamentosas del elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor con otros fármacos que tienen probabilidades de ser coadministrados o con fármacos empleados habitualmente como sondas para los estudios de interacciones farmacocinéticas [ver *Interacciones medicamentosas*].

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

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

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

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

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 4: Impacto del elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor sobre otros fármacos				
Dosis y cronograma		Efecto en la FC del otro fármaco	Cociente de medias geométricas (IC del 90 %) del otro fármaco Sin efecto = 1,0	
			AUC	C <sub>máx</sub>
Midazolam en dosis oral única de 2 mg	TEZ 100 mg c24h/IVA 150 mg c12h	↔ Midazolam	1,12 (1,01; 1,25)	1,13 (1,01; 1,25)
Digoxina en dosis única de 0,5 mg	TEZ 100 mg c24h/IVA 150 mg c12h	↑ Digoxina	1,30 (1,17; 1,45)	1,32 (1,07; 1,64)
Anticonceptivo oral etinilestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg c24h	ELX 200 mg c24h/TEZ 100 mg c24h/IVA 150 mg c12h	↑ Etinilestradiol*  ↑ Levonorgestrel*	1,33 (1,20; 1,49)  1,23 (1,10; 1,37)	1,26 (1,14; 1,39)  1,10 (0,985; 1,23)
Rosiglitazona en dosis oral única de 4 mg	IVA 150 mg c12h	↔ Rosiglitazona	0,975 (0,897; 1,06)	0,928 (0,858; 1,00)
Desipramina en dosis única de 50 mg	IVA 150 mg c12h	↔ Desipramina	1,04 (0,985; 1,10)	1,00 (0,939; 1,07)
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio. IC = intervalo de confianza; ELX = elexacaftor; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; FC = farmacocinética; c24h = una vez al día; c12h = dos veces al día. * El efecto no es clínicamente significativo [ver Interacciones medicamentosas].				

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

<b>Tabla 5: Impacto de otros fármacos sobre el elexacaftor, tezacaftor y/o ivacaftor</b>				
<b>Dosis y cronograma</b>		<b>Efecto en la FC de ELX, TEZ y/o IVA</b>	<b>Cociente de medias geométricas (IC del 90 %) del elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor Sin efecto = 1,0</b>	
			<b>AUC</b>	<b>C<sub>máx</sub></b>
Itraconazol 200 mg c12h el día 1, seguido de 200 mg c24h	TEZ 25 mg c24h + IVA 50 mg c24h	↑ Tezacaftor	4,02 (3,71; 4,63)	2,83 (2,62; 3,07)
		↑ Ivacaftor	15,6 (13,4; 18,1)	8,60 (7,41; 9,98)
Itraconazol 200 mg c24h	Dosis única de ELX 20 mg + TEZ 50 mg	↑ Elexacaftor	2,83 (2,59; 3,10)	1,05 (0,977; 1,13)
		↑ Tezacaftor	4,51 (3,85; 5,29)	1,48 (1,33; 1,65)
Ketoconazol 400 mg c24h	Dosis única de IVA 150 mg	↑ Ivacaftor	8,45 (7,14; 10,0)	2,65 (2,21; 3,18)
Ciprofloxacino 750 mg c12h	TEZ 50 mg c12h + IVA 150 mg c12h	↔ Tezacaftor	1,08 (1,03; 1,13)	1,05 (0,99; 1,11)
		↑ Ivacaftor*	1,17 (1,06; 1,30)	1,18 (1,06; 1,31)
Rifampicina 600 mg c24h	Dosis única de IVA 150 mg	↓ Ivacaftor	0,114 (0,097; 0,136)	0,200 (0,168; 0,239)
Fluconazol en dosis única de 400 mg el día 1, seguido de 200 mg c24h	IVA 150 mg c12h	↑ Ivacaftor	2,95 (2,27; 3,82)	2,47 (1,93; 3,17)

↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio. IC = intervalo de confianza; ELX = elexacaftor; TEZ = tezacaftor; IVA = ivacaftor; FC = farmacocinética; c24h = una vez al día; c12h = dos veces al día.  
 \* El efecto no es clínicamente significativo [ver *Interacciones medicamentosas*].

## **Estudios Clínicos**

### Eficacia:

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

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

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

Los pacientes de los ensayos 1 y 2 tenían un diagnóstico confirmado de FQ y al menos una mutación *F508del*. Los pacientes suspendieron cualquier tratamiento modulador de CFTR previo, pero continuaron con sus otros tratamientos estándares para la FQ (p. ej., broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa alfa y solución salina hipertónica). Los pacientes tenían valores de ppVEF<sub>1</sub> dentro del intervalo del 40-90 % al momento de la selección. Los pacientes con antecedentes de colonización por organismos asociados con un deterioro más rápido del estado pulmonar, como por ejemplo, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, o que tenían resultados anormales en una prueba de función hepática al momento de la selección (ALT, AST, ALP o GGT  $\geq 3 \times$  LSN, o bilirrubina total  $\geq 2 \times$  LSN) se excluyeron de los ensayos. Los pacientes de los ensayos 1 y 2 eran elegibles para pasar a un estudio de extensión sin enmascaramiento de 96 semanas de duración.

### **Ensayo 1**

En el ensayo 1, se evaluaron 403 pacientes (200 con TRIKAFTA, 203 con placebo) mayores de 12 años (media etaria: 26,2 años) que tenían FQ. El ppVEF<sub>1</sub> medio en la situación basal era del 61,4 % (intervalo: 32,3 %, 97,1 %). El criterio de valoración principal evaluado al momento del análisis provisional fue el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> respecto de la situación basal en la semana 4. El análisis final evaluó todos los criterios de valoración secundarios clave en los 403 pacientes que completaron las 24 semanas de participación en el estudio, e incluyó lo siguiente: el cambio absoluto en el ppVEF<sub>1</sub> desde la situación basal hasta la semana 24, el cambio absoluto en el cloruro sudoral respecto de la situación basal en la semana 4 y hasta la semana 24, la cantidad de exacerbaciones pulmonares hasta la semana 24, el cambio absoluto en el índice de masa corporal (IMC) respecto de la situación basal en la semana 24 y el cambio absoluto en la puntuación para el dominio respiratorio del cuestionario de fibrosis quística CFQ-R (una medida de los síntomas respiratorios relevantes a los pacientes con FQ, como tos, producción de esputo y dificultad para respirar) respecto de la situación basal en la semana 4 y hasta la semana 24.

De los 403 pacientes incluidos en el análisis provisional, la diferencia entre el tratamiento con TRIKAFTA y el tratamiento con placebo para el cambio absoluto medio respecto de la situación basal en el ppVEF<sub>1</sub> en la semana 4 fue de 13,8 puntos porcentuales (IC del 95 %: 12,1-15,4; *P* <0,0001).

La diferencia entre el tratamiento con TRIKAFTA y el tratamiento con placebo para el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> desde la situación basal hasta la semana 24 fue de 14,3 puntos porcentuales (IC del 95 %: 12,7-15,8; *P* <0,0001). Se observó una mejora media en el ppVEF<sub>1</sub> en la primera evaluación el día 15 y se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas (ver la figura 1). Se observaron mejoras en el ppVEF<sub>1</sub>, independientemente de la edad, el ppVEF<sub>1</sub> basal, el sexo y la región geográfica. Consulte la tabla 6 para ver un resumen de la variable principal y las variables secundarias clave en el ensayo 1.

**REF. RF2036294/23**                      **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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



**REF. RF2036294/23**                      **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

\* La diferencia entre tratamientos se proporciona como la variable de valoración para los cambios en el ppVEF<sub>1</sub>, el cloruro en el sudor, el CFQ-R y el IMC; el cociente de tasas se proporciona como la variable de valoración para la cantidad de exacerbaciones pulmonares.

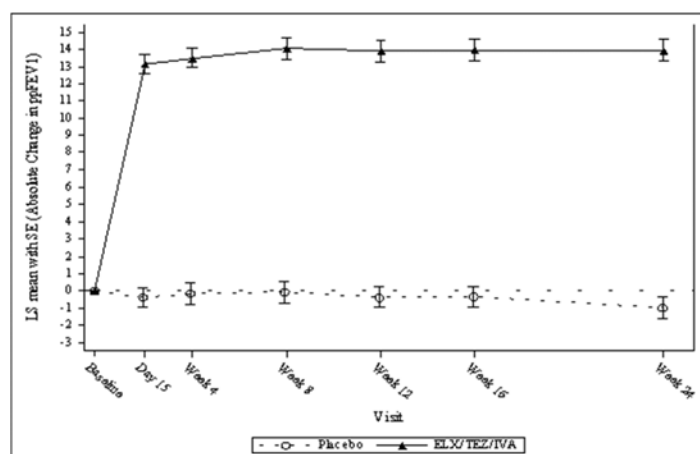
\*\* El criterio de valoración principal se basó en el análisis provisional de 403 pacientes.

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

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

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

*Figura 1: Cambio absoluto respecto de la situación basal en el porcentaje predicho del VEF<sub>1</sub> en cada visita en el ensayo 1*



## Ensayo 2

En el ensayo 2, se evaluaron 107 pacientes con FQ mayores de 12 años (media etaria: 28,4 años). El ppVEF<sub>1</sub> medio en la situación basal, luego del período de preinclusión con tezacaftor/ivacaftor sin enmascaramiento por 4 semanas era del 60,9 % (intervalo: 35,0 %, 89,0 %). El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> respecto de la situación basal en la semana 4 del período de tratamiento doble ciego. Los criterios de valoración secundarios clave de eficacia fueron el cambio absoluto en el cloruro sudoral y la puntuación para el dominio respiratorio del CFQ-R respecto de la situación basal en la semana 4. El tratamiento con TRIKAFTA, en comparación con el tezacaftor/ivacaftor, produjo una mejora estadísticamente significativa de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

10,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 7,4-12,6;  $P < 0,0001$ ) en el ppVEF<sub>1</sub>. Se observó una mejora media en el ppVEF<sub>1</sub> en la primera evaluación el día 15. Se observaron mejoras en el ppVEF<sub>1</sub>, independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF<sub>1</sub> basal y la región geográfica. Consulte la tabla 7 para ver un resumen de la variable principal y las variables secundarias clave.

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

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

### Información general sobre la administración

Los comprimidos se deben tragar enteros.

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

### Posología recomendada para pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****Información en caso de dosis omitidas:**

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

Si han transcurrido más de 6 horas desde:

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

**Posología recomendada para pacientes con disfunción hepática**

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

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

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

REF. RF2036294/23 REG. ISP E-34/23  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

### **Ajuste posológico para pacientes que toman fármacos inhibidores de CYP3A**

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

<b>Tabla 10: Ajuste posológico para el uso concomitante de TRIKAFTA con inhibidores moderados y potentes de CYP3A</b>				
<b>Inhibidores moderados de CYP3A</b>				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
<b>Dosis matutina</b>	Dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	Un solo comprimido de ivacaftor	Dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	Un solo comprimido de ivacaftor
<b>Dosis vespertina<sup>^</sup></b>	Sin dosis			
* Continuar administrando dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor y un solo comprimido de ivacaftor en días alternados.				
<sup>^</sup> No debe tomarse la dosis vespertina de ivacaftor.				
<b>Inhibidores potentes de CYP3A</b>				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4 <sup>#</sup>

REF. RF2036294/23 REG. ISP E-34/23  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

<b>Dosis matutina</b>	Dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	Sin dosis	Sin dosis	Dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
<b>Dosis vespertina</b> <sup>^</sup>	Sin dosis			
<p># Continuar administrando dos comprimidos de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor dos veces por semana, a intervalos de aproximadamente 3 o 4 días.</p> <p><sup>^</sup> No debe tomarse la dosis vespertina del comprimido de ivacaftor.</p>				

**CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

**ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**

**Transaminasas elevadas y lesión hepática**

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

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

Se recomiendan evaluaciones de las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) para todos los pacientes antes iniciar el uso de TRIKAFTA, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y una vez por año en lo sucesivo. En caso de aumentos significativos en las pruebas de función hepática, p. ej., ALT o AST >5 × el límite superior de la normalidad (LSN), o ALT o AST >3 × LSN con bilirrubina >2 × LSN, debe interrumpirse la administración y se deben supervisar estrechamente las pruebas de laboratorio hasta que se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

resuelvan las anomalías.. Una vez que remita el aumento de las pruebas de función hepática, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento. Para los pacientes con antecedentes de enfermedad hepatobiliar o elevaciones en las pruebas de función hepática, debe considerarse un control más frecuente [*ver Posología y administración, Reacciones adversas, Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*].

**Uso concomitante con inductores de CYP3A**

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

**Uso concomitante con inhibidores de CYP3A**

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

**Cataratas**

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

**Embarazo***Resumen del riesgo*

Los datos en seres humanos, obtenidos de ensayos clínicos sobre el uso de TRIKAFTA o sus componentes individuales (elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor) en mujeres embarazadas, son limitados e incompletos como para informar un riesgo asociado con el fármaco. Si bien no hay estudios de reproducción en animales con la administración concomitante de elexacaftor,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

tezacaftor e ivacaftor, se llevaron a cabo estudios sobre el rendimiento reproductor y el desarrollo separados con cada principio activo de TRIKAFTA en ratas y conejas preñadas.

En los estudios sobre el desarrollo embriofetal (DEF) en animales, la administración oral de elexacaftor a las ratas y conejas preñadas durante la organogénesis demostró la ausencia de teratogenicidad o efectos adversos en el desarrollo al administrar dosis que producían exposiciones maternas aproximadamente hasta 2 veces mayores que la exposición con la dosis humana máxima recomendada (DHMR) en las ratas y 4 mayores que la DHMR en las conejas [según la suma de las AUC del elexacaftor y su metabolito (para las ratas) y el AUC del elexacaftor (para las conejas)]. La administración oral de tezacaftor a las ratas y conejas preñadas durante la organogénesis demostró la ausencia de teratogenicidad o efectos adversos en el desarrollo al administrar dosis que producían exposiciones maternas aproximadamente hasta 3 veces mayores que la exposición con la DHMR en ratas y 0,2 veces mayores que la DHMR en las conejas (según la suma de las AUC del tezacaftor y del M1-TEZ). La administración oral de ivacaftor a las ratas y conejas preñadas durante la organogénesis demostró la ausencia de teratogenicidad o efectos adversos en el desarrollo al administrar dosis que producían exposiciones maternas aproximadamente hasta 5 y 14 veces mayores que la exposición con la DHMR, respectivamente [según la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos (para las ratas) y el AUC del ivacaftor (para las conejas)]. No se observaron efectos adversos en el desarrollo tras la administración oral de elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor a ratas preñadas desde el período de organogénesis hasta el período de lactancia al administrar dosis que producían exposiciones maternas aproximadamente 1 vez, aproximadamente 1 vez y 3 veces mayores que las exposiciones con la DHMR, respectivamente [según la suma de las AUC del fármaco original y su(s) metabolito(s)] (*ver Datos*).

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



## **Datos**

### ***Datos en animales***

#### Elexacaftor

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

#### Tezacaftor

En un estudio de DEF en ratas preñadas tratadas durante el período de organogénesis entre los días 6-17 de gestación y en conejas preñadas tratadas durante el período de organogénesis entre los días 7-20 de gestación, el tezacaftor no fue teratogénico y tampoco afectó el desarrollo fetal o la supervivencia tras exposiciones hasta 3 y 0,2 veces mayores que la DHMR, respectivamente (según la suma de las AUC del tezacaftor y del M1-TEZ). Se observaron pesos corporales más bajos en los fetos de los conejos al administrar una dosis causante de toxicidad materna que generaba exposiciones aproximadamente 1 vez mayores que la DHMR (según la suma de las AUC del tezacaftor y del M1-TEZ en dosis maternas de 50 mg/kg/día). En un estudio de DPPN en ratas preñadas que fueron tratadas desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia, el tezacaftor no provocó efectos adversos en el desarrollo de las crías tras una exposición aproximadamente 1 vez mayor que la DHMR (según la suma de las AUC del tezacaftor y del M1-TEZ en dosis maternas de 25 mg/kg/día). Se produjo una disminución en los pesos corporales de los fetos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

junto con retrasos en las primeras etapas del desarrollo para la separación del pabellón auricular, la apertura de los ojos y el reflejo de enderezamiento al administrar una dosis causante de toxicidad materna (según la pérdida de peso materno) que generaba exposiciones aproximadamente 1 vez mayores que la exposición con la DHMR (según la suma de las AUC del tezacaftor y del M1-TEZ en dosis maternas orales de hasta 50 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria del tezacaftor en las ratas preñadas.

**Ivacaftor**

En un estudio de DEF en ratas preñadas tratadas durante el período de organogénesis entre los días 7-17 de gestación y en conejas preñadas tratadas durante el período de organogénesis entre los días 7-19 de gestación, el ivacaftor no fue teratogénico y tampoco afectó la supervivencia fetal tras exposiciones hasta 5 y 14 veces mayores que la DHMR, respectivamente [según la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos (para las ratas) y el AUC del ivacaftor (para las conejas)]. En un estudio de DPPN en ratas preñadas que fueron tratadas desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia, el ivacaftor no provocó efectos en el parto o el crecimiento y desarrollo de las crías tras exposiciones hasta 3 veces mayores que la DHMR (según la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos en dosis maternas orales de hasta 100 mg/kg/día). Se observó una disminución en los pesos corporales de los fetos al administrar una dosis causante de toxicidad materna que generaba exposiciones 5 veces mayores que la DHMR (según la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos). Se observó transferencia placentaria del ivacaftor en las ratas y conejas preñadas.

**Lactancia***Resumen de riesgo*

No hay información acerca de la presencia de elexacaftor, tezacaftor o ivacaftor en la leche materna humana, los efectos en los bebés amamantados ni los efectos en la producción de leche. El elexacaftor, el tezacaftor y el ivacaftor se excretan en la leche de las ratas lactantes (*ver Datos*). Deben tenerse en cuenta tanto los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud como la necesidad clínica de la madre con respecto al uso de TRIKAFTA, además de los posibles efectos adversos en el lactante causados por TRIKAFTA o por la afección materna subyacente.

**REF. RF2036294/23**                      **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Datos

*Elexacaftor*

Se demostró la excreción láctea del elexacaftor en las ratas luego de una dosis oral única (10 mg/kg) de <sup>14</sup>C-elexacaftor administrada a las hembras lactantes durante 6 a 10 días posteriores al parto. La exposición del <sup>14</sup>C-elexacaftor en la leche fue aproximadamente 0,4 veces mayor que el valor observado en el plasma (según el AUC<sub>0-72h</sub>).

*Tezacaftor*

Se demostró la excreción láctea del tezacaftor en las ratas luego de una dosis oral única (30 mg/kg) de <sup>14</sup>C-tezacaftor administrada a las hembras lactantes durante 6 a 10 días posteriores al parto. La exposición del <sup>14</sup>C-tezacaftor en la leche fue aproximadamente 3 veces más elevada que en el plasma (según el AUC<sub>0-72h</sub>).

*Ivacaftor*

Se demostró la excreción láctea del ivacaftor en las ratas luego de una dosis oral única (100 mg/kg) de <sup>14</sup>C-ivacaftor administrada a las hembras lactantes durante 9 a 10 días posteriores al parto. La exposición del <sup>14</sup>C-ivacaftor en la leche fue aproximadamente 1,5 veces más elevada que en el plasma (según el AUC<sub>0-24h</sub>).

## **Uso pediátrico**

Se han establecido la seguridad y la eficacia de TRIKAFTA para el tratamiento de la FQ en pacientes de 6 a menos de 18 años de edad que tienen al menos una mutación *F508del* en el gen *CFTR* o una mutación en el gen *CFTR* que sea susceptible a responder según los datos *in vitro*. El uso de TRIKAFTA para esta indicación estuvo respaldado por evidencia procedente de dos estudios adecuados y bien controlados que se realizaron en pacientes con FQ mayores de 12 años (ensayo 1 y ensayo 2) y un estudio sin enmascaramiento realizado en pacientes con FQ de 6 a menos de 12 años de edad (ensayo 3). En estos ensayos, un total de 138 pacientes (de 6 a menos de 18 años de edad) recibieron TRIKAFTA, como se detalla a continuación:

**REF. RF2036294/23**                      **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFITA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- En el ensayo 1, 56 adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad que tenían una mutación *F508del* en un solo alelo y una mutación en el segundo alelo que genera ausencia de proteína CFTR o produce una proteína CFTR que no responde al ivacaftor ni al tezacaftor/ivacaftor [ver *Reacciones adversas y Estudios clínicos*].
- En el ensayo 2, 16 adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad que eran homocigóticos para la mutación *F508del* [ver *Reacciones adversas y Estudios clínicos*].
- En el ensayo 3, 66 niños de 6 a menos de 12 años de edad que eran homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* con una mutación en el segundo alelo que genera ausencia de proteína CFTR o produce una proteína CFTR que no responde al ivacaftor ni al tezacaftor/ivacaftor [ver *Reacciones adversas y Farmacología clínica*].

La eficacia de TRIKAFITA en pacientes de 6 a menos de 12 años de edad se extrapola a partir de pacientes mayores de 12 años con respaldo de los análisis de farmacocinética poblacional que mostraban niveles de la exposición al elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor en los pacientes de 6 a menos de 12 años de edad dentro del intervalo de exposiciones observado en los pacientes mayores de 12 años [ver *Farmacología clínica*]. La seguridad de TRIKAFITA en esta población se derivó de un ensayo clínico de 24 semanas sin enmascaramiento realizado en 66 pacientes de 6 a menos de 12 años de edad (media etaria en la situación basal: 9,3 años), donde se administró una dosis total de 100 mg de elexacaftor/50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor por la mañana y 75 mg de ivacaftor por la noche (para los pacientes que pesaban menos de 30 kg) o se administró una dosis total de 200 mg de elexacaftor/100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor por la mañana y 150 mg de ivacaftor por la noche (para los pacientes que pesaban 30 kg o más) (ensayo 3). El perfil de seguridad de los pacientes en este ensayo fue similar al perfil observado en el ensayo 1 [ver *Reacciones adversas*].

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de TRIKAFITA en los pacientes con FQ menores de 6 años.

**REF. RF2036294/23**                      **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Datos sobre toxicidad en animales jóvenes

Se observaron hallazgos de cataratas en las ratas jóvenes tratadas entre los días posnatales 7 a 35 con ivacaftor en los niveles posológicos de 10 mg/kg/día y superiores (0,21 veces mayores que la DHMR según la exposición sistémica al ivacaftor y sus metabolitos). Este hallazgo no se ha observado en los animales más viejos [ver *Advertencias y precauciones*].

Se llevaron a cabo estudios donde se administró tezacaftor a ratas jóvenes a partir del día posnatal (DPN) 21 hasta los DPN 35 a 49. Se observaron hallazgos de convulsiones y muerte en las ratas jóvenes que recibieron un nivel posológico de 100 mg/kg/día de tezacaftor (equivalente a aproximadamente 1,9 veces la DHMR según la suma de las AUC del tezacaftor y su metabolito M1-TEZ). Se identificó un nivel posológico sin efecto de 30 mg/kg/día (equivalente a aproximadamente 0,8 veces la DHMR según la suma de las AUC del tezacaftor y su metabolito M1-TEZ). Los hallazgos estuvieron relacionados con la dosis y fueron en general más graves cuando la administración junto con tezacaftor se inició más temprano durante el período posnatal (DPN 7, lo que aproximadamente equivaldría a un neonato humano). El tezacaftor y su metabolito M1-TEZ son sustratos de la glicoproteína P (P-gp). Los niveles cerebrales más bajos de actividad de la glicoproteína P en las ratas más jóvenes generaron niveles cerebrales más altos de tezacaftor y M1-TEZ. Estos hallazgos no son relevantes para la población pediátrica de 6 a 11 años de edad destinataria de la indicación, cuyos niveles de actividad de la glicoproteína P son equivalentes a los niveles observados en los adultos.

**Uso geriátrico**

Los estudios clínicos de TRIKAFTA no incluyeron pacientes mayores de 65 años.

**Insuficiencia renal**

TRIKAFTA no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal grave o enfermedad renal terminal. No se recomienda un ajuste posológico para los pacientes con disfunción renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 60 a <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o moderada (TFGe de 30 a <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se debe usar con precaución en los pacientes con disfunción renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o enfermedad renal terminal [ver *Farmacología clínica*].



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

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

#### Tezacaftor

Se llevaron a cabo un estudio de 2 años en ratas Sprague-Dawley y un estudio de 6 meses en ratones transgénicos Tg.rasH2 para evaluar el potencial carcinogénico del tezacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad causada por el tezacaftor en las ratas macho y hembra al administrar dosis orales de hasta 50 y 75 mg/kg/día (dosis aproximadamente 1 y 2 veces mayores que la DHMR según la suma de las AUC del tezacaftor y sus metabolitos en machos y hembras, respectivamente). No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones transgénicos Tg.rasH2 de ambos sexos al administrar dosis de tezacaftor de hasta 500 mg/kg/día.

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

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

### Ivacaftor

Se llevaron a cabo estudios de dos años en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley para evaluar el potencial carcinogénico del ivacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad causada por el ivacaftor en los ratones ni las ratas al administrar dosis orales de hasta 200 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente (equivalentes a aproximadamente 2 y 7 veces la DHMR, respectivamente, según la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos).

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

El ivacaftor deterioró los índices de fertilidad y rendimiento reproductivo en las ratas macho y hembra tratadas con 200 mg/kg/día (dosis aproximadamente 7 y 5 veces mayores que la DHMR, respectivamente, según la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos). Se observaron aumentos del diestro prolongado en las hembras tratadas con 200 mg/kg/día. El ivacaftor también aumentó la cantidad de hembras cuyos embriones eran todos inviábiles, y redujo los cuerpos lúteos, las implantaciones y los embriones viables en las ratas tratadas con 200 mg/kg/día (dosis aproximadamente 5 veces mayores que la DHMR según la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos) cuando las hembras fueron tratadas antes de la preñez y durante las primeras etapas de la preñez. Este deterioro de la fertilidad y el rendimiento reproductivo en las ratas macho y hembra tratadas con dosis de 200 mg/kg/día se atribuyó a una toxicidad grave.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se explican con mayor profundidad en otras secciones de la ficha técnica:

- Transaminasas elevadas y lesión hepática [ver Advertencias y precauciones]
- Cataratas [ver Advertencias y precauciones]



### **Experiencia en los ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un determinado fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad de TRIKAFTA se basa en los datos obtenidos de 510 pacientes con FQ mayores de 12 años que participaron en dos ensayos doble ciego controlados cuya duración del tratamiento fue de 24 semanas y 4 semanas (ensayos 1 y 2). Los pacientes elegibles también podían participar en un estudio de seguridad de extensión sin enmascaramiento (hasta 96 semanas de tratamiento con TRIKAFTA). En los dos ensayos controlados, un total de 257 pacientes mayores de 12 años recibieron al menos una dosis de TRIKAFTA.

Además, también se han llevado a cabo los siguientes ensayos clínicos [*ver Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica*]:

- un ensayo de 24 semanas sin enmascaramiento realizado en 66 pacientes con FQ de 6 a menos de 12 años de edad que eran homocigóticos para la mutación *F508del* o que eran heterocigóticos para la mutación *F508del* con una mutación en el segundo alelo que genera ausencia de proteína CFTR o produce una proteína CFTR que no responde al ivacaftor ni al tezacaftor/ivacaftor (ensayo 3).

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

En el ensayo 1, las reacciones adversas graves que se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con TRIKAFTA en comparación con el placebo fueron erupción cutánea (1 % frente a <1 %) e influenza (1 % frente a 0 %). No se produjeron muertes en los ensayos 1, 2 y 3.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La tabla 11 muestra las reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con TRIKAFTA y con una frecuencia  $\geq 1\%$  que con el placebo en el ensayo con grupos paralelos, controlado con placebo, de 24 semanas de duración (ensayo 1).

<b>Reacciones adversas medicamentosas (término preferente)</b>	<b>TRIKAFTA N = 202 n (%)</b>	<b>Placebo N = 201 n (%)</b>
Cefalea	35 (17)	30 (15)
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>a</sup>	32 (16)	25 (12)
Dolor abdominal <sup>b</sup>	29 (14)	18 (9)
Diarrea	26 (13)	14 (7)
Erupciones <sup>c</sup>	21 (10)	10 (5)
Aumento de alanina-aminotransferasa	20 (10)	7 (3)
Congestión nasal	19 (9)	15 (7)
Aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre	19 (9)	9 (4)
Aumento de aspartato-aminotransferasa	19 (9)	4 (2)
Rinorrea	17 (8)	6 (3)
Rinitis	15 (7)	11 (5)
Influenza	14 (7)	3 (1)
Sinusitis	11 (5)	8 (4)
Aumento de bilirrubinemia	10 (5)	2 (1)
<small>a Incluye infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores.            b Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.            c Incluye: erupción cutánea, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción maculosa, erupción prurítica.</small>		

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

*Eventos de erupción cutánea*

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

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

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

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

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

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

*Aumento de la creatina-fosfoquinasa*

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

*Aumento de la presión arterial*

En el ensayo 1, el incremento máximo respecto de la situación basal en la media de la presión arterial sistólica y diastólica fue de 3,5 mmHg y 1,9 mmHg respectivamente para los pacientes tratados con TRIKAFTA (valores basales: 113 mmHg sistólicos y 69 mmHg diastólicos), y de 0,9 mmHg y 0,5 mmHg respectivamente para los pacientes tratados con placebo (valores basales: 114 mmHg sistólicos y 70 mmHg diastólicos).

La proporción de pacientes que tenían una presión arterial sistólica  $>140$  mmHg y un incremento de 10 mmHg respecto de la situación basal en al menos dos ocasiones fue del 4 % en los pacientes tratados con TRIKAFTA y del 1 % en los pacientes tratados con placebo. La proporción de pacientes que tenían una presión arterial diastólica  $>90$  mmHg y un incremento de 5 mmHg respecto de la situación basal en al menos dos ocasiones fue del 1 % en los pacientes tratados con TRIKAFTA y del 2 % en los pacientes tratados con placebo.

A excepción de las diferencias entre sexos para la erupción cutánea, el perfil de seguridad de TRIKAFTA fue generalmente similar en todos los subgrupos de pacientes, incluso en el análisis por edad, sexo, valor basal del porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (ppVEF<sub>1</sub>) y regiones geográficas.

**REF. RF2036294/23**                      **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Experiencia poscomercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de TRIKAFTA con posterioridad a su aprobación. Debido a que estas reacciones son notificadas de forma voluntaria por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

Insuficiencia hepática que requirió trasplante en un paciente con cirrosis e hipertensión portal preexistentes. Lesión hepática caracterizada por aumentos concomitantes en los valores de transaminasas (ALT y AST) y bilirrubina total [*ver Advertencias y precauciones*].

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Posibilidad de que otros fármacos afecten al elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

**Inductores de CYP3A**

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

Los ejemplos de inductores potentes de CYP3A incluyen:

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

### **Inhibidores de CYP3A**

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

Los ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A incluyen:

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

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

Los ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A incluyen:

- fluconazol
- eritromicina

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

### **Ciprofloxacino**

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

REF. RF2036294/23                      REG. ISP E-34/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

### **Sustratos de CYP2C9**

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

### **Transportadores**

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

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

### **Anticonceptivos hormonales**

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

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

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

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

**SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a no más de 25 °C.

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

**PRESENTACIÓN:**

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

- Los comprimidos con 50 mg de elexacaftor, 25 mg de tezacaftor y 37,5 mg de ivacaftor se presentan en forma de comprimidos oblongos de color naranja claro; cada uno contiene 50 mg de elexacaftor, 25 mg de tezacaftor y 37,5 mg de ivacaftor. Cada comprimido tiene grabada la inscripción “T50” sobre un lado y es liso del otro lado. Los comprimidos con 75 mg de ivacaftor se presentan en forma de comprimidos recubiertos, oblongos, de color celeste; cada uno contiene 75 mg de ivacaftor. Cada comprimido tiene impreso los caracteres “V 75” en tinta negra sobre un lado y es liso del otro lado.



**REF. RF2036294/23** **REG. ISP E-34/23**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Presentación de TRIKAFTA:

**Envase con X comprimidos**

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

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

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

Transaminasas elevadas y lesión hepática

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

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

REF. RF2036294/23                      REG. ISP E-34/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Interacciones medicamentosas con inductores e inhibidores de CYP3A

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

Uso en pacientes con disfunción hepática

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Cataratas

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

Administración

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

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

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

REF. RF2036294/23                      REG. ISP E-34/23  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRIKAFTA 50/25/37,5 mg - 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

