

Trilexa

Elxacaftor - Ivacaftor - Tezacaftor + Ivacaftor

100-75-50 mg + 150 mg

Comprimidos recubiertos

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Composición de *TRILEXA*

Cada comprimido recubierto naranja de Elxacaftor-Ivacaftor-Tezacaftor contiene: 100 mg de Elxacaftor, 75 mg de Ivacaftor y 50 mg Tezacaftor. Excipientes: Celulosa microcristalina, povidona, Lauril sulfato sódico, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II Orange.

Cada comprimido recubierto azul de Ivacaftor contiene: 150 mg de Ivacaftor. Excipientes: Celulosa microcristalina, Povidona, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato sódico, Estearato de magnesio, Opadry II blue.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Modulador del CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística). Código ATC: R07AX32

INDICACIONES

TRILEXA está indicado para el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 6 de años con un peso mayor a 30 kg que tienen al menos una mutación *F508del* en el gen CFTR o una mutación en el gen CFTR que responde según los datos *in vitro*.

En caso de desconocerse el genotipo de un paciente, debe efectuarse un análisis de mutaciones del gen de la FQ para confirmar la presencia de al menos una mutación *F508del* o una mutación que responde según los datos *in vitro*.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Elxacaftor y Tezacaftor, son correctores que se unen a diferentes sitios en la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo que facilita el procesamiento y el tráfico celular de mutaciones selectas de CFTR (incluida *F508del*-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR suministrada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas solas. Ivacaftor potencia la probabilidad de apertura del canal (o activación) de la proteína CFTR en la superficie celular.

El efecto combinado de Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor es un aumento de la cantidad y la función del CFTR en la superficie celular, dando por resultado una mayor actividad de CFTR medida por el transporte de cloruro mediado por CFTR.

Estudio de transporte de cloruro de CFTR en células tiroideas de ratas de Fischer (FRT) que expresan la mutación de CFTR

La respuesta a Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en relación con el transporte de cloruro de la proteína CFTR mutada se determinó en estudios de electrofisiología con cámara *Ussing* usando un panel de líneas celulares FRT transfectadas con mutaciones individuales de CFTR. Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en células FRT que expresan mutaciones de CFTR que dan por resultado que ésta llegue a la superficie celular.

El umbral de respuesta de transporte de cloruro de CFTR *in vitro* se especificó como un aumento neto de al menos 10 % del valor normal con respecto al inicio, ya que dicho valor es predictivo del beneficio clínico o de lo que se espera razonablemente pueda predecir beneficio clínico.

Con respecto a las mutaciones individuales, la magnitud del cambio neto con respecto al valor inicial en el transporte de cloruro mediado por CFTR *in vitro* no está correlacionado con la magnitud de la respuesta clínica.

La Tabla 1 incluye mutaciones de CFTR que presentaron respuesta en base a datos de evidencia clínica y/o *in vitro* en células FRT que indican que Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor aumenta el transporte de cloruro en al menos 10 % del valor normal con respecto al valor inicial.

Tabla 1: Lista de mutaciones del gen CFTR que responden a Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

Mutaciones que responden a Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor según datos clínicos*					
3141de9	E822K	G1069R	L619S	R117L	S912L
2183A+G	F191V	G1123R	L967S	R117P	S945L†
2789+5G>A	F200I	G1244E	L997F	R170H	S977F
3272-26A+G	F311del	G1249R	L1011S	R258G	S1045Y
3849+10kbC>T	F311L	G1349D	L1077P	R297Q	S1159F
1507_1515de9	F508C	H139H	L1324P	R334L	S1159P
3469GCTA	F508C, S1251N	H139Y	L1335P	R334L	S1251P
A46D	F508del†	H620P	L1480P	R347H†	S1255P
A62P	F575Y	H620Q	M150K	R347L	T351I
A107G	F587I	H939R, H949L	M152V	R347P†	T338I†
A120T	F1016S	H1054D	M265R	R352Q	T1036N
A234D	F1052V	H1085P	M952I	R352W	T1053I
A309D	F1074L	H1085R	M952T	R516S	T1080I
A324V	F1098L	H1375P	M1101K†	R533Q	T1249I
A455E†	F1107L	H1375V	M1137V	R555G	T1259I
A554E	G27E	I125T	N186K	R668C	V201M
A1006E	G27R	I148T	N187K	R709Q	V232D†
A1067T	G85E†	I148N	N418S	R751L	V392G
A1067P	G1247R	I175V	N1088D	R792G	V456A
C491R	G126D	I331N	N1303K	R833G	V456F
D140E	G178E	I336K	N1303I	R1048G	V529I
D110H	G178R	I502T	P5L†	R1068H†	V603F
D192G	G194R	I506L	P67L	R1070Q	V754M
D443Y	G194V	I556V	P140S	R1070W	V1153E
D443Y; G576A; R668C	G314E	I601F	P205S	S1118F	V1240G
D579G	G424S	I618T	P499A	R1162L	V1293G
D614G	G463V	I807M	P574H	R1283M	V361R
D630Y	G480C	I980C	P750L	R1283S	W1096Q
D924N	G480S	I1027T	Q98R	R1235R	W1225R
D979V	G551A	I1139V	Q237E	S13F	Y109N
D993Y	G551D	I1269N	Q237H	S108F	Y161D
D1152H†	G551S	I1366N	Q359R	S341P	Y161S
D1270N	G576A	K162E	Q372H	S364P	Y301C
D1445N	G576A; R668C	K464E	Q493R	S492F	Y563V
E59K	G622D	L1060T	Q552P	S549R	Y1014C
E80K	G628R	L15P	Q1291R	S549R	Y1032C
E92K	G970D	L137P	Q1313K	S589N	R31L
E116K	G970S	L165S	R31C	S549I	R74Q
E116Q	G1047R	L206W†	R74W; D1270N	S737F	R74W
E193K	G126H	L320V	R74W; V201M	R75L	R117G
E292K	L346P	L333F	R74W; V201M; D1270N	R75Q	R117H
E44D	L441P	L335A	R117C; G576A; R668C	E588V	L453S
E474K	D565G	H939R	R117C†		
Mutaciones que responden a Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor según la extrapolación de estudios clínicos [‡]					
4005+2T>C	2789+2msA	57;TG13	3849+40A>G	E831X	5T;TG12
1341G>A	296+28A>G	3849+4A>G	621+3A>G	3600G+A	2752-26A>G
1898+3A>G	3041-15T>G	3850-3T>G	711+3A>G		

*Datos clínicos obtenidos de los ensayos.

† Se predice que esta mutación también responderá mediante el ensayo FRT.

‡ Se predice que la mutación N1303K responderá mediante el ensayo HBE. Todas las demás mutaciones con respuesta prevista con datos *in vitro* están respaldadas por el ensayo FRT.

§ La eficacia se extrapoló de un ensayo a las mutaciones de empalme no canónico, ya que los ensayos clínicos en estas mutaciones de este subgrupo son inviables y estas mutaciones no son susceptibles de ser analizadas mediante el sistema FRT.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor es similar entre sujetos adultos sanos y pacientes con FQ. Los parámetros farmacocinéticos para Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor en pacientes con FQ de 12 años o más se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los componentes de ***TRILEXA***

	Elxacaftor	Tezacaftor	Ivacaftor
Información general			
AUC _(0-∞) (SD), mcg·h/mL ^a	162 (47.5) ^b	89,3 (23.2) ^b	11,7 (4.01) ^c
C _{max} (SD), mcg/mL ^a	9,2 (2.1)	7,7 (1.7)	1,2 (0.3)
Tiempo hasta el equilibrio estacionario, días	Dentro de los 7 días	Dentro de los 8 días	Dentro de los 3 a 5 días
Índice de acumulación	2,2	2,07	2,4
Absorción			
Biodisponibilidad absoluta	80 %	No determinada	No determinada
Mediana de T _{max} (rango), horas	6 (4 a 12)	3 (2 a 4)	4 (3 a 6)
Efecto de los alimentos	AUC aumenta de 1,9 a 2,5 veces (comida con contenido graso moderado)	Ningún efecto clínicamente significativo	La exposición aumenta de 2,5 a 4 veces
Distribución			
Media (SD) de volumen aparente de distribución, L ^a	53,7 (17,7)	82,0 (22,3)	283 (89,8)
Unión a proteínas ^a	> 99 %	aproximadamente 99 %	aproximadamente 99 %
Eliminación			
Media (SD) de semivida eficaz, horas ^a	27,4 (9,31)	25,1 (4,93)	15,0 (3,92)
Media (SD) de depuración aparente, L/horas ^a	1,18 (0,29)	0,79 (0,10)	10,2 (3,13)
Metabolismo			
Vía principal	CYP3A4/5	CYP3A4/5	CYP3A4/5
Metabolitos activos	M23-ELX	M1-TEZ	M1-IVA
Potencial del metabolito comparada con la del fármaco original	Similar	Similar	aproximadamente 1/6 del fármaco original
Excreción^d			
Vía principal	• Heces: 87,3 % • Orina: 12,7 % • Orina: 0,23 %	• Heces: 72 % (inalterado o como M2-TEZ) • Orina: 14 % (0,79 % inalterado)	• Heces: 87,8 % • Orina: 6,6 %
^a En función de Elxacaftor 200 mg y Tezacaftor 100 mg una vez al día/Ivacaftor 150 mg cada 12 horas en equilibrio estacionario en pacientes con FQ de entre 12 años o más.			
^b AUC _(0-∞) .			
^c Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor no se dividen preferentemente en glóbulos rojos humanos.			
^d Elxacaftor y Tezacaftor se unen principalmente a la albúmina. El Ivacaftor se une principalmente a la albúmina, la albúmina-γ-globulina humana.			
^e Las medias (desviación estándar) de las semividas terminales de Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor son aproximadamente 24,7 (4,87) horas, 60,3 (15,7) horas y 13,1 (2,98) horas, respectivamente.			
^f AUC _(0-∞) : área bajo la curva de concentración versus la curva de tiempo en equilibrio estacionario; SD: desviación estándar; C _{max} : concentración máxima observada; T _{max} : tiempo de concentración máxima; AUC: área bajo la curva de concentración versus curva de tiempo.			

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 a 12 años

Las exposiciones de Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor observadas en pacientes de 6 a 12 años, según la determinación que utiliza el análisis farmacocinético (PK) poblacional, se presentan por grupo etario y dosis administrada en la Tabla 3. Las exposiciones de Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor en esta población de pacientes están dentro del rango observado en pacientes mayores a 12 años.

Tabla 3: Media (SD) de exposiciones de Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor observada en equilibrio estacionario por grupo etario y dosis administrada

Grupo etario	Dosis	Elxacaftor AUC _(0-∞) , ss (mcg·h/mL)	Tezacaftor AUC _(0-∞) , ss (mcg·h/mL)	Ivacaftor AUC _(0-∞) , ss (mcg·h/mL)
Pacientes de 6 a 12 años con un peso de 30 kg o más (N = 30)	Elxacaftor 200 mg p/d Tezacaftor 100 mg p/d Ivacaftor 150 mg c/12h	195 (59,4)	103 (23,7)	17,5 (4,97)
SD: desviación estándar; AUC _(0-∞) : área bajo la curva de concentración en función del tiempo en equilibrio estacionario.				

Pacientes pediátricos de 12 a 18 años

Las siguientes conclusiones acerca de las exposiciones entre los adultos y la población pediátrica se basan en análisis PK de la población.

Después de la administración oral de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor a pacientes de 12 a 18 años (Elxacaftor 200 mg una vez por día/Tezacaftor 100 mg una vez por día / Ivacaftor 150 mg cada 12 horas), la media de AUC_{ss} 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 Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor, similar a AUC_{ss} en pacientes adultos.

Pacientes con insuficiencia renal

La excreción renal de Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor es mínima. No se ha estudiado Elxacaftor sólo o en combinación con Tezacaftor e Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal. En base a análisis PK de la población, la depuración de Elxacaftor y Tezacaftor fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 a < 90 mL/min/1,73 m²) o moderada (eGFR 30 a < 60 mL/min/1,73 m²) en comparación con pacientes con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado Elxacaftor sólo o en combinación con Tezacaftor e Ivacaftor en sujetos con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh* Clase C, puntaje de 10-15). En un estudio clínico, después de múltiples dosis de Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor durante 10 días, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (*Child-Pugh* Clase B, puntaje de 7 a 9) tenían una AUC 25 % mayor y una C_{max} 12 % mayor para Elxacaftor, una AUC 73 % mayor y una C_{max} 70 % mayor para M23-ELX, una AUC 36 % mayor y una C_{max} 24 % mayor para Elxacaftor y M23-ELX combinados, una AUC 20 % mayor pero una C_{max} similar para Tezacaftor y una AUC 1,5 veces mayor y una C_{max} 10 % mayor para Ivacaftor en comparación con sujetos sanos comparables demográficamente.

Tezacaftor e Ivacaftor

Después de múltiples dosis de Tezacaftor e Ivacaftor durante 10 días, los sujetos con función hepática moderadamente deteriorada tuvieron una AUC aproximadamente 36 % mayor y una C_{max} 10 % mayor para Tezacaftor, y una AUC 1,5 veces mayor, pero una C_{max} similar para Ivacaftor en comparación con los sujetos sanos con características demográficas coincidentes.

Ivacaftor

En un estudio con Ivacaftor sólo, los sujetos con función hepática moderadamente deteriorada tenían una C_{max} de Ivacaftor similar, pero una AUC_{ss} de Ivacaftor aproximadamente 2 veces mayor en comparación con los sujetos sanos con características demográficas coincidentes.

Pacientes de sexo masculino y femenino

En base a los análisis farmacocinéticos de población, las exposiciones de Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor son similares en hombres y mujeres.

Farmacodinamia

Evaluación del cloruro en el sudor

En un estudio en pacientes con una mutación *F508del* en un alelo y una mutación en el segundo alelo que da por resultado o bien ausencia proteína CFTR o bien una proteína que no responde a Ivacaftor ni a Tezacaftor/Ivacaftor, se observó una reducción del cloruro en el sudor desde el valor inicial en la semana 4 y que se mantuvo durante el período de tratamiento de 24 semanas. En otro estudio con pacientes homocigotas para la mutación *F508del*, se observó una reducción del cloruro en el sudor desde el valor inicial en la semana 4.

En el estudio con pacientes de 6 a 12 años, homocigotas para la mutación *F508del* o heterocigotas para la mutación *F508del* y una mutación en el segundo alelo que no produce proteína CFTR o que produce una proteína CFTR sin respuesta a Ivacaftor ni a Tezacaftor/Ivacaftor, la media del cambio absoluto en el cloruro sudoral desde el inicio hasta la semana 24 fue de -60,9 mmol/l (CI (intervalo de confianza) del 95 %: -63,7, -58,2).

Electrofisiología cardíaca

A una dosis de hasta 2 veces la dosis máxima recomendada de Elxacaftor y 3 veces la dosis máxima recomendada de Tezacaftor e Ivacaftor, no se prolongó el intervalo QT/QTc en sujetos sanos en ningún grado clínicamente relevante.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada para pacientes mayores de 6 años con un peso mayor a 30 kg es de dos comprimidos naranja por la mañana y un comprimido azul por la noche, separados por aproximadamente 12 horas.

TRILEXA debe tomarse con alimentos con contenido graso (por ejemplo: aquellos preparados con mantequilla o aceites o aquellos que contienen huevos, quesos, nueces, leche entera o carnes). Evitar alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con ***TRILEXA***.

Ajustes de la dosis

Dosis omitidas

Si pasaron 6 horas o menos desde la dosis omitida de la mañana o de la noche, el paciente debe tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible y continuar con el cronograma original.

Si pasaron más de 6 horas desde:

- la dosis omitida de la mañana, el paciente debe tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible y no debe tomar la dosis de la noche. La siguiente dosis programada de la mañana debe tomarse a la hora habitual;
- la dosis omitida de la noche, el paciente no debe tomar la dosis omitida. La siguiente dosis programada de la mañana debe tomarse a la hora habitual.

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

Posología en poblaciones especiales

Ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (*Child-Pugh* Clase A) (ver Tabla 4). Las pruebas de laboratorio de la función hepática deberán monitorearse atentamente.

No se recomienda el tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática moderada (*Child-Pugh* Clase B). El uso de ***TRILEXA*** en pacientes con insuficiencia hepática moderada solo debe considerarse cuando hay una necesidad evidente y el beneficio supera el riesgo. Si se usa ***TRILEXA*** debe usarse con precaución y con una dosis reducida (ver Tabla 4). Las pruebas de laboratorio de la función hepática deben monitorearse atentamente. Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh* Clase C), pero se prevé que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. ***TRILEXA*** no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Leve (<i>Child-Pugh</i> Clase A)	Moderada (<i>Child-Pugh</i> Clase B)	Grave (<i>Child-Pugh</i> Clase C)
Sin ajuste de dosis	El uso de <i>TRILEXA</i> debe ser considerado cuando hay una necesidad médica evidente y el beneficio exceda al riesgo. Si se usa, <i>TRILEXA</i> debe usarse con precaución a una dosis reducida, como sigue: - Día 1: tomar dos comprimidos de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor por la mañana - Día 2: tomar un comprimido de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor por la mañana - Continúe luego alternando la dosis del día 1 y la del día 2 - No debe tomarse la dosis del comprimido de Ivacaftor por la noche	No debe usarse

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

La Tabla 5 describe la modificación recomendada de la dosis para ***TRILEXA*** cuando se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina) o moderados (p. ej., fluconazol, eritromicina). Evitar alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con ***TRILEXA***.

Inhibidores Moderados de la CYP3A				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
Dosis de la mañana	Dos comprimidos de Elxacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	Un comprimido de Ivacaftor	Dos comprimidos de Elxacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	Un comprimido de Ivacaftor
Dosis de la noche [‡]	Ninguna Dosis			
*Continuar con la administración de dos comprimidos de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y un comprimido de Ivacaftor en días alternados.				
‡No se debe tomar la dosis de la noche de Ivacaftor				

Inhibidores potentes de la CYP3A				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4#
Dosis de la mañana	Dos comprimidos de Elxacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor	Ninguna dosis	Ninguna dosis	Dos comprimidos de Elxacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor
Dosis de la noche [‡]	Ninguna Dosis			
#Continuar con la administración de dos comprimidos de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor dos veces a la semana, aproximadamente con 3 a 4 días de diferencia.				
‡No se debe tomar la dosis de la noche del comprimido de Ivacaftor.				

No se conoce el riesgo asociado de defectos congénitos graves y aborto espontaneo para la población indicada. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Elexacaptor/Tezacaptor/lvacaptor durante el embarazo.

Datos en animales

Elexacaptor

En un estudio de EFD en ratas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis desde los días 6 a 17 de gestación, Elexacaptor no fue teratogénico y no afectó la supervivencia fetal en exposiciones de hasta 9 veces la MRHD (en base a la suma de las AUC para Elexacaptor y su metabolito a dosis maternas de hasta 40 mg/kg/día). Se observaron pesos corporales fetales medios inferiores con dosis ≥ 25 mg/kg/día que produjeron exposiciones maternas ≤ 4 veces la MRHD. En un estudio de EFD en conejas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis de los días 7 a 20 de gestación, Elexacaptor no fue teratogénico en exposiciones de hasta 4 veces la MRHD (en base al AUC de Elexacaptor con dosis maternas de hasta 125 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo pre y posnatal (PPND) en ratas preñadas a las que se le administró dosis desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia, Elexacaptor no causó defectos de desarrollo en las crías con dosis maternas de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez la MRHD en base a la suma de las AUC de Elexacaptor y su metabolito). Se observó transferencia placentaria de Elexacaptor en ratas preñadas.

Tezacaptor

En un estudio de EFD en ratas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis desde los días 6 a 17 de gestación y en conejas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis desde los días 7 a 20 de gestación, Tezacaptor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo fetal o la supervivencia a exposiciones de hasta 3 y 0.2 veces la MRHD, respectivamente (en base a la suma de las AUC de Tezacaptor y M1-TEZ). Se observaron pesos corporales fetales inferiores en conejas con una dosis tóxica materna que produjo exposiciones de aproximadamente 1 vez la MRHD (en base a la suma de las AUC de Tezacaptor y M1-TEZ con una dosis materna de 50 mg/kg/día). En un estudio de PPND en ratas preñadas a las que se les administró Tezacaptor desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de lactancia, Tezacaptor no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo en crías a una exposición de aproximadamente 1 vez la MRHD (en base a la suma de las AUC para Tezacaptor y M1-TEZ con una dosis materna de 25 mg/kg/día). Pesos corporales fetales disminuidos y retrasos del desarrollo temprano en la separación del pabellón auricular, la apertura de los ojos y el reflejo de enderezamiento ocurrieron con una dosis tóxica materna (en base a la pérdida de peso materna) que produjo exposiciones de aproximadamente 1 vez la exposición a la MRHD (en base a la suma de las AUC para Tezacaptor y M1-TEZ con una dosis oral materna de 50 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de Tezacaptor en ratas preñadas.

Ivacaptor

En un estudio de EFD en ratas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis desde los días 7 a 17 de gestación y en conejas preñadas a las que se les administró dosis durante el período de organogénesis desde los días 7 a 19 de gestación, Ivacaptor no fue teratogénico y no afectó la supervivencia fetal con exposiciones de hasta 5 y 14 veces, respectivamente, la MRHD (en base a la suma de las AUC para Ivacaptor y sus metabolitos (para ratas) y el AUC de Ivacaptor (para las conejas). En un estudio de PPND en ratas preñadas a las que se les administró dosis desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia, Ivacaptor no tuvo efectos sobre el parto o el crecimiento ni en el desarrollo de las crías a exposiciones de hasta 3 veces la MRHD (en base a la suma de las AUC para Ivacaptor y sus metabolitos con dosis orales maternas de hasta 100 mg/kg/día). Se observaron disminuciones en los pesos corporales fetales con una dosis materna tóxica que produjo exposiciones de 5 veces la MRHD (en base a la suma de las AUC de Ivacaptor y sus metabolitos). Se observó transferencia placentaria de Ivacaptor en ratas y conejas preñadas.

Lactancia

No hay información con respecto a la presencia de Elexacaptor, Tezacaptor o Ivacaptor en la leche humana, efectos en el bebé lactante o efectos en la producción de leche. Elexacaptor, Tezacaptor e Ivacaptor, son excretados en la leche de ratas lactantes. Deberían considerarse los beneficios de la lactancia sobre el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor y cualquier efecto adverso potencial sobre el bebé amamantado debido a Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor o por la condición materna subyacente.

Datos en animales

Elexacaptor

Se demostró la eliminación a través de la leche materna de Elexacaptor en ratas después de una sola dosis oral (10 mg/kg) de ¹⁴C-elexacaptor administrado a ratas madres durante la lactancia 6 a 10 días después del parto. La exposición de ¹⁴C-elexacaptor en la leche fue de aproximadamente 0,4 veces el valor observado en el plasma (en base al AUC_{0-72 h}).

Tezacaptor

Se demostró la eliminación a través de la leche materna de Tezacaptor en ratas después de una sola dosis oral (30 mg/kg) de ¹⁴C-tezacaptor administrado a ratas madres durante la lactancia 6 a 10 días después del parto. La exposición de ¹⁴C-tezacaptor en la leche fue aproximadamente 3 veces mayor que en el plasma (en base al AUC_{0-72 h}).

Ivacaptor

Se demostró la eliminación a través de la leche materna de Ivacaptor en ratas después de una sola dosis oral (100 mg/kg) de ¹⁴C-Ivacaptor administrado a ratas madres durante la lactancia 9 a 10 días después del parto. La exposición de ¹⁴C-Ivacaptor en la leche fue aproximadamente 1,5 veces mayor que en el plasma (en base al AUC_{0-24 h}).

Poblaciones especiales

Empleo en población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor para el tratamiento de la FQ en pacientes pediátricos de 6 a 18 años que tienen al menos una mutación *F508del* en el gen CFTR o una mutación en el gen CFTR con respuesta, sobre la base de los datos *in vitro*. El uso de Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor para esta indicación fue respaldado por la evidencia de dos estudios adecuados y controlados en pacientes con FQ de 12 años o más (Estudio 1 y Estudio 2) y un estudio abierto en pacientes con FQ de 6 hasta 12 años (Estudio 3). En estos estudios clínicos un total de 138 pacientes (con edades comprendidas entre 6 y 18 años) recibieron Elexacaptor/ Tezacaptor/Ivacaptor, incluyendo:

En el Estudio 1, 56 adolescentes (de 12 hasta 18 años) que tenían una mutación *F508del* en un alelo y una mutación en el segundo alelo que producía ausencia de proteína o una proteína CFTR que no respondía a Ivacaptor ni a Tezacaptor.

En el Estudio 2, 16 adolescentes (de 12 hasta 18 años) que eran homocigotas para la mutación *F508del*. En el Estudio 3, 66 niños (de 6 hasta 12 años) que eran homocigotas para la mutación *F508del* o heterocigotas para la mutación *F508del* con una mutación en el segundo alelo que producía ausencia de proteína CFTR o una proteína CFTR que no respondía a Ivacaptor ni a Tezacaptor/Ivacaptor.

La eficacia de Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor en pacientes de 6 a 12 años se extrapoló a partir de pacientes desde 12 años, con el respaldo de los análisis farmacocinéticos poblacionales que mostraron niveles de exposición de Elexacaptor, Tezacaptor e Ivacaptor en pacientes de 6 hasta 12 años dentro del rango de exposiciones observadas en pacientes mayores de 12 años.

La seguridad de Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor en esta población se derivó de un estudio clínico abierto, de 24 semanas de duración, en 66 pacientes de 6 hasta 12 años (media de la edad en el inicio de 9,3 años) que recibieron una dosis total de Elexacaptor 100 mg/Tezacaptor 50 mg/Ivacaptor 75 mg en la mañana e Ivacaptor 75 mg en la noche (para pacientes con menos de 30 kg de peso) o una dosis total de Elexacaptor 200 mg/Tezacaptor 100 mg/Ivacaptor 150 mg en la mañana e Ivacaptor 150 mg en la noche (para pacientes con 30 o más kg de peso) (Estudio 3). El perfil de seguridad de los pacientes en este estudio fue similar al observado en el Estudio 1.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor en pacientes con FQ menores de 6 años.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Se observaron hallazgos de cataratas en ratas jóvenes a las que se les administraron desde el día 7 hasta el día 35 después del nacimiento, niveles de dosis de Ivacaptor de 10 mg/kg/día y mayores (0,21 veces la MRHD en base a la exposición sistémica de Ivacaptor y sus metabolitos). Este hallazgo no se observó en animales de mayor edad.

Se realizaron estudios con Tezacaptor en ratas jóvenes comenzando el día 21 después del nacimiento (PND) y en un rango comprendido entre el día 35 y 49 PND. Se observaron convulsiones y muerte en las ratas jóvenes que recibieron un nivel de dosis de Tezacaptor de 100 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a 1,9 veces la MRHD sobre la base de la suma de las AUC de Tezacaptor y su metabolito, M1-TEZ). Se identificó una dosis sin efecto a 30 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a 0,8 veces la MRHD sobre la base de la suma de las AUC de Tezacaptor y su metabolito, M1-TEZ). Los hallazgos estuvieron relacionados con la dosis y, en general, fueron más graves cuando la dosificación con Tezacaptor se iniciaba más temprano en el período posterior al nacimiento (7 PND, que sería aproximadamente equivalente a un ser humano recién nacido). Tezacaptor y su metabolito, M1-TEZ, son sustratos para la P-gp. Menores niveles cerebrales de actividad de P-gp en ratas más jóvenes dieron como resultado mayores niveles cerebrales de Tezacaptor y M1-TEZ. Dichas observaciones no son relevantes para la población pediátrica indicada de 6 a 11 años, para quienes los niveles de actividad de P-gp son equivalentes a los niveles observados en adultos.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor no incluyeron ningún paciente mayor de 65 años.

Insuficiencia renal

Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal. No se recomienda un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) o moderada (eGFR 30 a < 60 ml/min/1,73 m²). Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal terminal.

Insuficiencia hepática

No se recomienda una modificación de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (*Child-Pugh* Clase A).

No se recomienda el tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática moderada (*Child-Pugh* Clase B). En un estudio clínico de 11 sujetos con insuficiencia hepática moderada, un sujeto presentó elevaciones de bilirrubina total y directa > 2 veces el ULN y un segundo sujeto presentó una elevación de bilirrubina directa > 4,5 veces el ULN. El uso de Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor en pacientes con insuficiencia hepática moderada sólo debe considerarse cuando hay una clara necesidad médica y el beneficio exceda al riesgo. Si se usa en pacientes con insuficiencia hepática moderada, Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor debe usarse con precaución y a una dosis reducida (Ver tabla 4). Las pruebas de función hepática deben monitorarse atentamente en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada.

Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh* Clase C), pero se prevé que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Disfunción pulmonar grave

En un estudio se incluyó un total de 18 pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor que tenían un porcentaje pronosticado de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (ppVEF1) < 40 inicial. La seguridad y la eficacia en este subgrupo eran similares a las observadas en la población general.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor puede causar mareos en algunos pacientes que lo toman. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayores detalles en otras secciones del prospecto:

- Elevaciones de las pruebas de función hepática
- Cataratas

Experiencia en estudios clínicos

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

Además, se llevaron a cabo los siguientes estudios clínicos:

- Un estudio abierto de 24 semanas de duración en 66 pacientes con FQ desde 6 hasta 12 años, que eran homocigotas para la mutación *F508del* o heterocigotas para la mutación *F508del* y una mutación en el segundo alelo que trae como resultado ya sea ausencia de proteína CFTR o una proteína CFTR sin respuesta a Ivacaptor y a Tezacaptor/Ivacaptor (Estudio 3).

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

En el Estudio 1, las reacciones adversas graves que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor comparado con el placebo fueron erupción (1 % vs < 1 %) e influenza (1 % v. 0 %). No hubo muertes en los Estudios 1, 2 y 3.

La Tabla 8 muestra las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor y con una frecuencia mayor que con placebo en ≥ 1 % en el estudio controlado con placebo de grupos paralelos, que duró 24 semanas (Estudio 1).

Tabla 8: Reacciones adversas al fármaco en ≥ 5 % de los pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor y con una frecuencia mayor que con placebo en ≥ 1 % en el Estudio 1			
Reacciones adversas	Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)	
Dolor de cabeza	35 (17)	30 (15)	
Infección de las vías respiratorias superiores*	32 (16)	25 (12)	
Dolor abdominal ^b	29 (14)	18 (9)	
Diarrea	26 (13)	14 (7)	
Erupción ^c	21 (10)	10 (5)	
Aumento de la alanina aminotransferasa	20 (10)	7 (3)	
Congestión nasal	19 (9)	15 (7)	
Aumento de la creatina fosfocinasa en sangre	19 (9)	9 (4)	
Aumento de la aspartato aminotransferasa	19 (9)	4 (2)	
Rinorrea	17 (8)	6 (3)	
Rinitis	15 (7)	11 (5)	
Influenza	14 (7)	3 (1)	
Sinusitis	11 (5)	8 (4)	
Aumento de la bilirrubina en sangre	10 (5)	2 (1)	
* Incluye infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores. ^b Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior. ^c Incluye erupción, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica.			

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron en pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor con una frecuencia de 2 a < 5 % y con mayor frecuencia que con placebo en ≥ 1 % incluyen las siguientes: flatulencia, distensión abdominal, conjuntivitis, faringitis, infección de las vías respiratorias, amigdalitis, infección de las vías urinarias, aumento de la proteína c-reactiva, hipoglucemia, mareos, dismenorrea, acné, eczema y prurito. El perfil de seguridad para los pacientes con FQ inscriptos en el Estudio 2 y el Estudio 3 fue similar al observado en el Estudio 1.

Eventos eruptivos

En el Estudio 1, la incidencia general de los eventos eruptivos fue del 10 % en pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor y del 5 % en pacientes tratados con placebo (ver Tabla 8). La incidencia de los eventos eruptivos fue mayor en las pacientes mujeres tratadas con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor (16 %) que en los pacientes hombres tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor (5 %).

Los anticonceptivos hormonales pueden tener un rol en la aparición de la erupción. Para las pacientes que toman anticonceptivos hormonales y que desarrollan erupción, debe considerarse la interrupción de Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor y de los anticonceptivos hormonales. Después de la resolución de la erupción, debe considerarse reanudar la administración de Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor sin los anticonceptivos hormonales. Si no reaparece la erupción, se puede considerar reiniciar la toma de los anticonceptivos hormonales.

Anomalías de laboratorio y signos vitales

Elevaciones de las pruebas de función hepática

En el Estudio 1, la incidencia de un valor máximo de transaminasas (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 veces el ULN fue del 1 %, 2 % y 8 % en pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor y del 1 %, 1 % y 5 % en pacientes tratados con placebo. La incidencia de reacciones adversas de elevaciones de las transaminasas fue del 11 % en pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor y del 4 % en los pacientes tratados con placebo.

En el Estudio 1, la incidencia de una elevación máxima de la bilirrubina total > 2 veces el ULN fue del 4 % en pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor y de < 1 % en los pacientes tratados con placebo. Se observaron elevaciones máximas de la bilirrubina indirecta y directa > 1,5 veces el ULN en el 11 % y el 3 % de los pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor, respectivamente.

Ningún paciente tratado con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor desarrolló una elevación máxima de la bilirrubina directa > 2 veces el ULN. Durante el Estudio 3, en los pacientes de 6 a 12 años, la incidencia de transaminasas máximas > 8, > 5 o > 3 veces el ULN fue del 0 %, 1,5 % y 10,6 % respectivamente. Los pacientes que no fueron tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor tuvieron elevación de transaminasa > 3 veces el ULN asociada con elevación de bilirrubina total de 2 veces el ULN o discontinuaron el tratamiento a causa de las elevaciones de transaminasas.

Creatina fosfoquinasa elevada

En el Estudio 1, la incidencia de una elevación máxima de la creatina fosfoquinasa > 5 veces el ULN, fue del 10 % en pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor y del 5 % en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor con una elevación de la creatina fosfoquinasa > 5 veces el ULN, el 14 % (3/21) requirió la interrupción del tratamiento y ninguno discontinuó el tratamiento.

Aumento de la presión arterial

En el Estudio 1, el aumento máximo desde el inicio en la media de la presión arterial sistólica y diastólica fue de 3,5 mmHg y de 1,9 mmHg, respectivamente, para los pacientes tratados con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor (valor inicial: 113 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica) y 0,9 mmHg y 0,5 mmHg, respectivamente, para los pacientes tratados con placebo (valor inicial: 114 mmHg de sistólica y 70 mmHg de diastólica).

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

Con la excepción de las diferencias por sexo en las erupciones, el perfil de seguridad de Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor fue en general similar en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo el análisis por edad, sexo, ppVEF¹ al inicio y regiones geográficas.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se encuentra disponible un antídoto específico para la sobredosis con Elexacaptor/Tezacaptor/Ivacaptor. El tratamiento de la sobredosificación consiste en medidas de soporte generales incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777 Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos naranjas de Elexacaptor 100 mg - Ivacaptor 75 mg - Tezacaptor 50 mg y 30 comprimidos recubiertos azules de Ivacaptor 150 mg. Envase conteniendo 56 comprimidos recubiertos naranjas de Elexacaptor 100 mg - Ivacaptor 75 mg - Tezacaptor 50 mg y 28 comprimidos recubiertos azules de Ivacaptor 150 mg.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea esta guía de **TRILEXA** detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conservar esta guía ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MEDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es **TRILEXA** y para qué se utiliza?

TRILEXA es un medicamento de venta bajo receta usado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en personas a partir de los de 6 años con un peso mayor a 30 kg que tienen al menos una copia de la mutación *F508del* en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) u otra mutación que responde al tratamiento con **TRILEXA**.

Hable con su médico para saber si tiene una mutación del gen de FQ mencionado.

Se desconoce si **TRILEXA** es seguro y efectivo en niños menores de 6 años.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **TRILEXA**?

¿Quiénes no deben tomar **TRILEXA**?

Pacientes alérgicos a los principios activos o excipientes que componen este medicamento.

No tome **TRILEXA si está tomando determinados medicamentos o suplementos a base de hierbas tales como:**

- Antibióticos tales como rifampicina o rifabutina.
- Medicamentos para las convulsiones como fenobarbital, carbamazepina o fenitoína.
- Hierba de San Juan.*

Hable con su médico antes de tomar **TRILEXA** si usted toma cualquiera de los medicamentos o suplementos a base de hierbas arriba mencionados.

¿Antes de debo informar a mi médico antes de tomar **TRILEXA**?

Debo de tomar **TRILEXA**, informe a su médico acerca de todos sus problemas de salud, incluyendo si usted:

- Tiene problemas renales.
- Tiene o tuvo problemas hepáticos.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si **TRILEXA** puede perjudicar a su bebé. Usted y su médico deben decidir si tomará **TRILEXA** durante el embarazo.
- Si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si **TRILEXA** pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará **TRILEXA** mientras está amamantando.

¿Puedo tomar **TRILEXA** con otros medicamentos?

TRILEXA puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa **TRILEXA**.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Es posible que la dosis de **TRILEXA** se deba ajustar cuando se toma con determinados medicamentos.

Pida a su médico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

Informe especialmente a su médico si usted toma:

- Medicamentos antifúngicos, que incluyen ketconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, o fluconazol.
- Antibióticos que incluyen telitromicina, claritromicina o eritromicina.
- Otros medicamentos que incluyen rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e *Hierba de San Juan.*

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de ellos para mostrar a su médico cuando le recete un nuevo medicamento.

¿Qué precauciones debo tener al tomar **TRILEXA**?

TRILEXA puede causar mareos en algunas personas que lo toman.

No conduzca automóviles, no use máquinas ni realice cualquier acción que necesite que usted esté alerta hasta saber de qué forma lo afecta **TRILEXA**.

Evite alimentos o bebidas que contengan pomelo mientras toma **TRILEXA**.

3. ¿Cómo debo tomar **TRILEXA**?

Tome **TRILEXA** exactamente como su médico le indique, a la hora del día que corresponda respetando la dosis y duración.

Tome **TRILEXA** únicamente por vía oral.

Los comprimidos deben ingerirse enteros.

TRILEXA está compuesto por 2 comprimidos diferentes:

- El comprimido naranja contiene los activos Elexacaptor, Tezacaptor e Ivacaptor.
- El comprimido azul contiene el activo Ivacaptor.

La dosis recomendada para pacientes mayores de 6 años con un peso mayor a 30 kg es de dos comprimidos naranja por la mañana y un comprimido azul por la noche. Tome los comprimidos naranjas y el comprimido azul con intervalo de 12 horas. Tome siempre **TRILEXA** con alimentos de contenido graso. Ejemplos de alimentos de contenido graso incluyen manteca, huevos, nueces, carne, y productos lácteos enteros, tales como leche, queso y yogur.

No modifique su dosis como así tampoco suspenda la administración de **TRILEXA** sin consultar primero con su médico.

Si toma más **TRILEXA del que debe:**

Consulte con el médico inmediatamente. Si puede, muéstrele el medicamento y este prospecto. Puede presentar efectos adversos.

Si olvidó tomar **TRILEXA**

Si olvida tomar una dosis de **TRILEXA** y:

- Pasaron 6 horas o menos desde la hora en que usted toma habitualmente los comprimidos naranjas por la mañana o el comprimido azul por la noche, tome la dosis olvidada con alimentos de contenido graso tan pronto como sea posible. Luego tome la próxima dosis a la hora habitual.
- Pasaron más de 6 horas desde la hora en que usted toma habitualmente los comprimidos naranjas por la mañana, tome la dosis olvidada con alimentos de contenido graso tan pronto como sea posible. No tome el comprimido azul por la noche.
- Pasaron más de 6 horas desde la hora en que usted toma habitualmente el comprimido azul por la noche, no tome la dosis olvidada. Tome la próxima dosis de comprimidos naranjas a la hora habitual con alimentos de contenido graso.