

Trilexa Pediátrico

Elxacaftor 50 mg / Ivacaftor 37,5 mg

Tezacaftor 25 mg + Ivacaftor 75 mg

 	
Comprímidos recubiertos Vía de administración oral Venta bajo receta archivada Industria Argentina	

COMPOSICIÓN

Composición de *TRILEXA pediátrico*

Cada comprimido recubierto naranja de Elxacaftor-Ivacaftor-Tezacaftor contiene: 50 mg de Elxacaftor, 37,5 mg de Ivacaftor y 25 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: 75 mg de Ivacaftor. Excipientes: Celulosa microcristalina, Povidona, Lauril sulfato sódico, Croscarmelosa sódica, 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 pediátrico está indicado para el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes pediátricos de 6 a menos de 12 años de edad, con un peso inferior a 30 Kg que tienen al menos 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 ensamblamiento 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 *Using* usando un panel de líneas celulares FRT transfectadas con mutaciones individuales de CFTR. Elxacaftor/Ivacaftor/Ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en células FRT que expresan mutaciones de CFTR que dan por resultado que esta proteína 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 *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.

<i>G141del</i> ⁹	<i>E822K</i>	<i>G1069R</i>	<i>L967S</i>	<i>R117L</i>	<i>S912L</i>
<i>S46Pro</i> ^{CTA}	<i>F191V</i>	<i>G1244E</i>	<i>L997F</i>	<i>R117P</i>	<i>S945L</i>
<i>A46D</i>	<i>F111del</i> ⁹	<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>F308C</i>	<i>H139R</i>	<i>L1335P</i>	<i>R344L</i>	<i>S1159P</i>
<i>A349V</i>	<i>F508C</i> , <i>S1251N</i> [†]	<i>H199Y</i>	<i>L1480P</i>	<i>R344Q</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>F578Y</i>	<i>H1054D</i>	<i>M269R</i>	<i>R347L</i>	<i>T338I</i>
<i>A106E</i>	<i>F1015S</i>	<i>H1085P</i>	<i>M85Q</i>	<i>R347P</i>	<i>V1036N</i>
<i>A1067T</i>	<i>G1052V</i>	<i>H1085R</i>	<i>M852T</i>	<i>R352Q</i>	<i>T1053I</i>
<i>D110E</i>	<i>G1074L</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>I326K</i>	<i>P205S</i>	<i>R751L</i>	<i>V456F</i>
<i>D443Y</i> , <i>G576A</i> ; <i>R668C</i> [†]	<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>R106H</i>	<i>V1153E</i>
<i>D835Y</i>	<i>G194R</i>	<i>I607M</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>R1263M</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>I1368N</i>	<i>R74W</i>	<i>S13F</i>	<i>V109N</i>
<i>E60K</i>	<i>G551S</i>	<i>K1080T</i>	<i>R74W</i> , <i>D1270N</i> [†]	<i>S341P</i>	<i>V161D</i>
<i>E92K</i>	<i>G576A</i>	<i>L15P</i>	<i>R74W</i> , <i>V201M</i> [†]	<i>S364P</i>	<i>V161S</i>
<i>E116K</i>	<i>G576A</i> , <i>R668C</i> [†]	<i>L16SS</i>	<i>R74W</i> , <i>V201M</i> , <i>D1270N</i> [†]	<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 que responde en función de los datos clínicos e *in vitro*.

[‡] Mutaciones complejas/compuestas donde un solo alelo del gen CFTR tiene múltiples mutaciones; estas existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo.

FARMACOCINÉTICA

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 farmacocinéticos (PK) poblacional, se presentan por grupo etario y dosis administrada en la Tabla 2. Las exposiciones de Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor en esta población de pacientes están dentro del rango observado en pacientes mayores a 12 años.

Grupo etario	Dosis	Elxacaftor AUC _{0-24h} , SS (mcg·h/ml)	Tezacaftor AUC _{0-24h} , SS (mcg·h/ml)	Ivacaftor AUC _{0-120h} ,SS (mcg·h/ml)
Pacientes de 6 a menos de 12 años, con peso menor a 30 kg (N=36)	Elxacaftor 100 mg p/d - Tezacaftor 50 mg p/d -Ivacaftor 75 mg c/12 h	116 (39,4)	67,0 (22,3)	9,78 (4,50)
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 _{0-24h} : área bajo la curva de concentración en función del tiempo en equilibrio estacionario.				

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_{0-24h} 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 de 6 a 12 años con un peso menor a 30 kg es de dos comprimidos naranja por la mañana y un comprimido azul por la noche, separados por aproximadamente 12 horas.

TRILEXA pediátrico debe tomarse con alimentos con contenido graso (p. ej.: aquellos preparados con manteca o aceites o aquellos que contienen huevos, queso, nueces, leche entera o carnes). Evitar alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con *TRILEXA pediátrico*.

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 3*). 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 pediátrico*** en pacientes con insuficiencia hepática moderada solo debe considerarse cuando hay una necesidad evidente y el beneficio supere el riesgo. Si se usa ***TRILEXA pediátrico*** debe usarse con precaución y con una dosis reducida (*ver Tabla 3*). 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 pediátrico*** no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Sin ajuste de dosis	El uso de <i>TRILEXA pediátrico</i> debe ser considerado cuando hay una necesidad médica evidente y el beneficio exceda al riesgo. Si se usa, <i>TRILEXA pediátrico</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 4 describe la modificación recomendada de la dosis para ***TRILEXA pediátrico*** 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 pediátrico*.

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 ^A	Ninguna Dosis			
*Continuar con la administración de dos comprimidos de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y un comprimido de Ivacaftor en días alternados.				
^A No se debe tomar la dosis de la noche de Ivacaftor				

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

Modo de administración

TRILEXA pediátrico es para uso oral. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos enteros.

TRILEXA pediátrico debe tomarse con alimentos con contenido graso. Ejemplos de alimentos que contienen grasa son aquellos preparados con manteca 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 pediátrico*.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a algunos de los principios activos o algunos de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Elevaciones de las pruebas de función hepática y lesión hepática

Se ha informado un caso de insuficiencia hepática que derivó en trasplante en un paciente con cirrosis e hipertensión portal mientras recibía Elxacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor. Se debe evitar la administración de Elxacaftor/ Tezacaftor/Ivacaftor a pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente (p. ej., presencia de cirrosis, hipertensión portal, ascitis, encefalopatía hepática), a menos que los beneficios superen el riesgo. Si se administra el fármaco a dichos pacientes, se los debe supervisar atentamente después de iniciar el tratamiento.

Se han observado niveles elevados aislados de las transaminasas o bilirrubina en pacientes con FQ tratados con Elxacaftor/Tezacaftor/ Ivacaftor. En algunos casos, las elevaciones de las transaminasas se asociaron con elevaciones concomitantes en la bilirrubina total y/o índice internacional normalizado (INR), lo que provocó la hospitalización de pacientes para someterlos a intervenciones, incluidos pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática.

Se deben realizar evaluaciones de las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) en todos los pacientes antes de comenzar con la administración de Elxacaftor/Tezacaftor/ Ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y luego anualmente. En el caso de elevaciones significativas en las pruebas de función hepática, por ejemplo, ALT o AST >5 veces el límite superior del rango normal (ULN), o ALT o AST >3 veces el ULN con bilirrubina >2 veces el ULN, la administración debe ser interrumpida y deben seguirse atentamente las pruebas de laboratorio hasta que se resuelven las anomalías. Después de la resolución de las elevaciones en las pruebas de función hepática deben considerarse los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento.

Para los pacientes con antecedentes de enfermedad hepatobiliar o elevaciones de las pruebas de función hepática, debe considerarse un monitoreo más frecuente.

Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen casos de angioedema y anafilaxia, durante el tratamiento con Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor posteriores a la comercialización. Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves durante el tratamiento, suspenda el uso de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor e inicie la terapia correspondiente. Considere los beneficios y los riesgos para el paciente específico antes de decidir si reanudar o no el tratamiento con Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

Uso concomitante con inductores de la CYP3A

El uso concomitante da inductores potentes de la CYP3A disminuye significativamente la exposición a Ivacaftor y se prevé que disminuya también la exposición a Elxacaftor y Tezacaftor, lo que puede reducir la eficacia terapéutica de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración con inductores potentes de la CYP3A.

Uso concomitante con inhibidores de la CYP3A

La exposición a Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor aumenta cuando se coadministran con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Por lo tanto, la dosis de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor debe reducirse cuando se usa en forma concomitante con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A.

Catáratas

Se han informado casos de opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos tratados con regímenes que contienen Ivacaftor. Aunque se encontraban presentes otros factores de riesgo en algunos casos (como el uso de corticosteroides, exposición a radiación), no se puede excluir un posible riesgo atribuible al tratamiento con Ivacaftor. Se recomienda realizar exámenes oftalmológicos iniciales y de seguimiento en pacientes pediátricos al iniciar el tratamiento con Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros fármacos

Probabilidad de que otros fármacos afecten a Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

Inductores de la CYP3A

Elxacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor son sustratos de la CYP3A (Ivacaftor es un sustrato sensible de la CYP3A). El uso concomitante de inductores de la CYP3A puede dar por resultado exposiciones reducidas y por lo tanto una eficacia de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor reducida. La coadministración de Ivacaftor con rifampicina, un potente inductor de la CYP3A disminuyó significativamente AUC de Ivacaftor un 89%. Se espera también que las exposiciones de Elxacaftor y Tezacaftor disminuyan significativamente durante la coadministración con inductores potentes de la CYP3A. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor con inductores potentes de la CYP3A.

Ejemplos de inductores potentes de la CYP3A incluyen rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y Hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*).

Inhibidores de la CYP3A

La coadministración de itraconazol, un potente inhibidor de la CYP3A aumentó el AUC de Elx

