

NOTA INFORMATIVA DE FARMACOVIGILANCIA

EFFECTOS ADVERSOS IDENTIFICADOS RECIENTEMENTE CON EL USO DE LA COMBINACIÓN ELEXACAFTOR, TEZACAFTOR E IVACAFTOR, PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA.

Resumen: El ISP ha identificado, en el marco de una revisión programada de su seguridad, evidencia publicada recientemente a nivel internacional, que asocia el uso de la combinación elexacافتور/tezacافتور/ivacافتور (ELX/TEZ/IVA) con dos nuevos efectos adversos no descritos anteriormente: lesión hepática con requerimiento de trasplante y cambios de humor y comportamiento. Al revisar las sospechas de reacción adversa a medicamento (RAM) notificadas al ISP y que reportaron como fármaco sospechoso ELX/TEZ/IVA, se identificaron 17 notificaciones, de las cuales 3 informan alguna afección psiquiátrica, incluyendo términos como empeoramiento del estado de ansiedad, estado de ansiedad y ansiedad. Respecto del sistema hepático y biliar, se han identificado 4 casos que incluyeron los términos transaminasas aumentadas y efecto hepatotóxico. Se reitera la importancia de notificar al ISP cualquier sospecha de reacción adversa a estos medicamentos, a través del Sistema de Vigilancia Integrada.

El Instituto de Salud Pública (ISP), en el marco de sus funciones, lleva a cabo periódicamente revisiones de la seguridad de los medicamentos utilizados en el país, con el objetivo de identificar y mitigar posibles riesgos asociados a su uso. Estas evaluaciones buscan garantizar que los beneficios de los medicamentos superen sus posibles riesgos.

En esta ocasión, se llevó a cabo una revisión de la información de seguridad de la combinación de principios activos: elexacافتور/tezacافتور/ivacافتور (ELX/TEZ/IVA) comercializado a nivel global bajo las denominaciones Kaftrio® o Trikafta®.

En Chile, este producto se encuentra registrado bajo la denominación Trikafta® desde el año 2023. Se encuentra 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 datos in vitro [1].

El 20 de diciembre de 2024, la FDA, publicó la decisión de realizar cambios en la información de seguridad de Trikafta® (*Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC)*), incorporando un recuadro (*Black Box Warning*) con la siguiente advertencia: "Lesión e insuficiencia hepáticas inducidas por medicamentos", con el fin de informar que este medicamento puede causar daño hepático grave y potencialmente mortal. Esta decisión se basó en la notificación de casos de insuficiencia hepática que derivaron en trasplante y fallecimiento, en pacientes que estaban en tratamiento con el medicamento, ya sea que tuvieran o no antecedentes de enfermedad hepática, tanto en el marco de ensayos clínicos como en la fase posterior a la comercialización. De esta forma, la FDA estableció que Trikafta® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh* Clase C) y no recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada (*Child-Pugh* Clase B), señalando que, en este último caso, este medicamento solo debe considerarse cuando exista una necesidad médica clara y su beneficio esperado supere este riesgo. En caso de decidir utilizarlo, debe hacerse con máxima precaución, a una dosis reducida y manteniendo a los pacientes estrechamente vigilados [2].



Por su parte, la Agencia de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés), en donde la combinación se comercializa bajo la denominación Kaftrio®, emitió un comunicado el 7 de mayo de 2025, informando del riesgo de efectos secundarios psicológicos en personas con fibrosis quística tratadas con Kaftrio®, tales como: ansiedad, bajo estado de ánimo, alteraciones del sueño, falta de concentración y olvidos, aunque estos efectos se han manifestado en baja frecuencia. La MHRA indicó que se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores que, si bien el riesgo es bajo, deben estar atentos a los cambios de humor y comportamiento y, que, si éstos ocurren, deben consultar con un médico lo antes posible [3].

Posteriormente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), mediante su Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, destinado a comunicar nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia, informó, en su número de mayo de 2025, publicado el 08 de julio de 2025, que se han notificado casos de insuficiencia hepática en los primeros 6 meses de tratamiento con Kaftrio®, que derivaron en trasplante, tanto en pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente, como sin ella. Además, informaron que se han notificado casos de ansiedad o insomnio en pacientes tratados con Kaftrio® y, en niños pequeños de 2 a 5 años, cambios en el comportamiento, mayoritariamente en los dos primeros meses de tratamiento; en algunos casos, se observó una mejoría de los síntomas tras la interrupción del fármaco [4].

En nuestro país existen 2 registros sanitarios aprobados y vigentes que contienen ELX/TEZ/IVA, ambos corresponden a la denominación comercial TRIKAFTA. Ellos son: E-34/23 TRIKAFTA 50/25/37,5 mg + 75 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y E-35/23 TRIKAFTA 100/50/75 mg + 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS [1]. En el Centro Nacional de Farmacovigilancia del ISP se recibieron, desde enero de 2023 al 31 de agosto de 2025, un total de 17 notificaciones de sospechas de reacción adversa a medicamento (RAM) que reportaron como fármaco sospechoso la asociación ELX/TEX/IVA. De ellas, 3 señalaban alguna afección psiquiátrica, incluyendo términos como empeoramiento del estado de ansiedad, estado de ansiedad y ansiedad. Respecto del sistema hepático y biliar, se han identificado 4 casos que incluyeron los términos transaminasas aumentadas y efecto hepatotóxico [5].

Frente a la identificación de esta nueva información de seguridad, el ISP considera pertinente entregar, tanto a los profesionales de la salud como a la comunidad, las siguientes recomendaciones, con el objetivo de facilitar la identificación y prevención de posibles efectos adversos asociados al uso de este medicamento [2-6]:

1. RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES DE LA SALUD.

- Informar a los pacientes que ELX/TEZ/IVA se ha asociado con un riesgo grave de lesión hepática inducida por fármacos y que, en algunos de estos casos, ellas han resultado en insuficiencia hepática y trasplante o muerte, incluso en pacientes sin antecedentes previos de enfermedad al hígado.
- Solicitar pruebas de función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con ELX/TEZ/IVA y, posteriormente, cada mes, durante los primeros 6 meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante los siguientes 12 meses y, a posteriori, al menos una vez al año. En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o aumento de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente. En el caso de ALAT o ASAT >5 veces el Límite Superior de la Normalidad (LSN), o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN, se debe interrumpir la administración y los pacientes deben ser controlados estrechamente mediante pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios esperados y los riesgos ante la decisión de reanudar el tratamiento.



- Se debe indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con ELX/TEZ/IVA si presentan síntomas sugerentes de daño hepático (entre ellos: ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, náuseas o vómitos recurrentes, alteración del estado mental, ascitis) y que notifiquen a su profesional de la salud de inmediato.
- Vigilar la aparición de efectos adversos como estado de ánimo bajo o alterado, ansiedad, problemas de sueño, concentración y/o olvido en pacientes de todas las edades; si un paciente desarrolla estos síntomas, reevalúe el balance beneficio-riesgo del tratamiento con ELX/TEZ/IVA. Las personas con enfermedades que limitan la vida, como la fibrosis quística, presentan un mayor riesgo de ver afectada su salud mental. Existe un pequeño aumento en el riesgo de efectos secundarios psicológicos en personas con fibrosis quística tratadas con ELX/TEZ/IVA. También existe un riesgo indirecto de efectos secundarios psicológicos debido a la dificultad de adaptarse a las mejoras relacionadas con el tratamiento de ELX/TEZ/IVA, en la salud física y la calidad de vida.

2. RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES Y SUS CUIDADORES.

- Consulte inmediatamente con su médico tratante ante síntomas clínicos sugestivos de lesión hepática, por ejemplo, ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos), dolor abdominal superior derecho, náuseas o vómitos recurrentes, confusión mental, ascitis (acumulación anormal de líquido en el abdomen).
- Esté atento a la aparición de efectos secundarios psicológicos, especialmente durante los primeros tres meses de tratamiento, como ansiedad o bajo estado de ánimo, alteraciones del sueño, falta de concentración u olvidos. Estas reacciones adversas pueden presentarse incluso en personas sin antecedentes de problemas psicológicos.
- En algunos niños, los efectos secundarios psicológicos pueden manifestarse como cambios en el comportamiento que duran mientras están en tratamiento con ELX/TEZ/IVA. Algunos signos podrían incluir un comportamiento más disruptivo o difícil de controlar.
- Informe a personas cercanas (amigos y familiares) que está tomando este medicamento y los efectos que podría provocar, ya que ellos podrían notar cambios y ayudarlo a identificar rápidamente cualquier síntoma.
- Consulte, lo antes posible, con su médico tratante, si usted, su familia o sus amigos notan en usted signos o síntomas de efectos secundarios psicológicos.

El Instituto de Salud Pública recuerda a la comunidad que es muy importante que toda sospecha de reacción adversa asociada al uso de ELX/TEZ/IVA, o cualquier otro medicamento, sea notificada. Esta notificación puede ser realizada tanto por profesionales de la salud como por los propios pacientes. La forma de hacerlo es a través del Sistema de Vigilancia Integrada, disponible en el siguiente enlace: <https://svi.ispch.gob.cl/ISP/index>

Al momento de informar, se debe incluir la mayor cantidad de información posible: antecedentes médicos, otros medicamentos que esté utilizando, las fechas de inicio del tratamiento y el momento en que comenzaron los síntomas.

Gracias a estos reportes podemos conocer mejor el perfil de seguridad de los medicamentos en su uso real y cotidiano. Esto permite actualizar la información sobre los riesgos asociados a su uso y tomar medidas para proteger a toda la población.



Referencias:

1. Instituto de Salud Pública. Sistema de consulta de productos registrados. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
2. Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Trikafta. Consultado: 14/08/2025. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2358>
3. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Kaftrio▼ (Ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor): risk of psychological side effects. Consultado: 14/08/2025. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/kaftrio-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-risk-of-psychological-side-effects>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (AEMPS). Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Mayo de 2025. Consultado: 14/08/2025. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-mayo-de-2025/#index-4>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (AEMPS). Prospecto: información para el paciente Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película, Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película. Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. (Consultada 01/09/2025). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1201468002/P_1201468002.html
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (AEMPS). FICHA TECNICA KAFTRIO 37,5 MG/25 MG/50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. (Consultada 01/09/2025). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201468002/FT_1201468002.html
7. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos SVI. (Consultada 01/09/2025).

