



LUMIVA®

LUMACFTOR 200 mg/IVACFTOR 125 mg

Comprímodos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto con película de **LUMIVA®** contiene: LUMACFTOR 200 mg, IVACFTOR 125 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Polisorbato 80, Polivinilpirrolidona, Croscarmellose sódica, Lauril sulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica rojo allura (red 40).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros productos para el sistema respiratorio.
Código ATC: R07AX30

INDICACIONES

LUMIVA® está indicado para el tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística (FQ) de 12 o más años de edad homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La proteína CFTR es un canal de cloruro que se encuentra presente en la superficie de las células epiteliales de múltiples órganos. La mutación *F508del* afecta a la proteína CFTR de múltiples formas, principalmente produciendo un defecto en el procesamiento y transporte celular que reduce la cantidad de CFTR en la superficie celular. La cantidad pequeña de *F508del*-CFTR que alcanza la superficie celular tiene una probabilidad baja de apertura del canal (apertura del canal defectuoso). Lumacaftor es un corrector de CFTR que actúa directamente en *F508del*-CFTR para mejorar su procesamiento y transporte celular, incrementando de este modo la cantidad de CFTR funcional en la superficie celular. Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR que facilita el aumento del transporte de cloruro al potenciar la probabilidad de apertura (activación) del canal de la proteína CFTR en la superficie celular. El efecto combinado de Lumacaftor e Ivacaftor es el aumento de la cantidad y de la función de *F508del*-CFTR en la superficie celular, que da lugar a un aumento del transporte de los iones de cloruro. No se conocen los mecanismos exactos por los que Lumacaftor mejora el procesamiento y el transporte celular de *F508del*-CFTR, e Ivacaftor potencia el *F508del*-CFTR.

Propiedades farmacodinámicas

Efectos sobre el cloro en sudor:

Se evaluaron los cambios de cloruro en el sudor generado como respuesta a Lumacaftor en monoterapia o en combinación con Ivacaftor en un ensayo clínico Fase II, controlado con placebo, doble ciego realizado en pacientes con FQ de 18 o más años de edad. En este ensayo, 10 pacientes (homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*) completaron el tratamiento con 400 mg de Lumacaftor en monoterapia cada 12 horas durante 28 días, seguido de la adición de 250 mg de Ivacaftor cada 12 horas durante 28 días más, y 25 pacientes (homocigotos o heterocigotos para la mutación *F508del*) completaron el tratamiento con placebo. La diferencia del tratamiento entre 400 mg de Lumacaftor en monoterapia cada 12 horas y placebo evaluada como el cambio medio de cloruro en el sudor desde el valor basal hasta el día 28 fue estadísticamente significativa a $-8,2$ mmol/l (IC 95%: -14 a -2). La diferencia del tratamiento entre la combinación de 400 mg de Lumacaftor/ 250 mg de Ivacaftor cada 12 horas y placebo evaluada como el cambio medio de cloruro en el sudor desde el valor basal hasta el día 56 fue estadísticamente significativa a -11 mmol/l (IC 95%: -18 a -4).

Cambios en el VEF₁:

En este ensayo se evaluaron también los cambios en el porcentaje predicho del volumen espirado forzado en el primer segundo (ppVEF₁) en respuesta al tratamiento con Lumacaftor en monoterapia o en combinación con Ivacaftor. La diferencia del tratamiento entre 400 mg de Lumacaftor en monoterapia cada 12 horas y placebo evaluada como el cambio medio absoluto en el ppVEF₁ fue de $-4,6$ puntos porcentuales (IC 95%: $-9,6$ a $0,4$) desde el valor basal hasta el día 28, de $4,2$ puntos porcentuales (IC 95%: $-1,3$ a $9,7$) desde el valor basal hasta el día 56, y de $7,7$ puntos porcentuales (IC 95%: $2,6$ - $12,8$; estadísticamente significativo) desde el día 28 hasta el día 56 (tras añadir Ivacaftor al tratamiento con Lumacaftor en monoterapia).

Disminución de la frecuencia cardíaca

Durante los estudios Fase III controlados con placebo de 24 semanas de duración, se observó una disminución máxima de la frecuencia cardíaca media de 6 latidos por minuto (lpm) desde el valor basal el día 1 y el día 15, aproximadamente de 4 a 6 horas después de la administración. A partir del día 15, no se controló la frecuencia cardíaca en el periodo posterior a la administración en estos estudios. A partir de la semana 4, el cambio en la frecuencia cardíaca media antes de la administración varió de 1 a 2 lpm por debajo del valor basal entre los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor. El porcentaje de pacientes con valores de frecuencia cardíaca < 50 lpm en tratamiento fue del 11% en los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor, en comparación con el 4,9% en los pacientes tratados con placebo.

FARMACOCINÉTICA

La exposición (AUC) de Lumacaftor es aproximadamente 2 veces mayor en los voluntarios adultos sanos que en los pacientes con FQ. La exposición de Ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Tras la administración dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de Lumacaftor e Ivacaftor en estado estacionario en los sujetos sanos se alcanzaron por lo general tras aproximadamente 7 días de tratamiento, con una proporción de acumulación de aproximadamente 1,9 para Lumacaftor. La exposición en estado estacionario de Ivacaftor es menor que la del día 1 debido al efecto inductor de Lumacaftor en CYP3A (ver **PRECAUCIONES- Interacción con otros medicamentos**). Después de la administración oral de 400 mg de Lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de Ivacaftor cada 12 horas en estado posprandial, la media ($\pm$ DE) en estado estacionario para el AUC_{0-12h} y la C_{max} fueron de 198 (64,8) ng·h/ml y de 25,0 (7,96) ng/ml para Lumacaftor, respectivamente, y de 3,66 (2,25) ng·h/ml y de 0,602 (0,304) ng/ml para Ivacaftor, respectivamente. Después de la administración oral de 150 mg de Ivacaftor en monoterapia cada 12 horas en estado posprandial, las medias ($\pm$ DE) en estado estacionario para el AUC_{0-12h} y la C_{max} fueron de 9,08 (3,20) ng·h/ml y de 1,12 (0,319) ng/ml, respectivamente.

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de Lumacaftor, la exposición de Lumacaftor aumentó por lo general de forma proporcional a la dosis en el intervalo de 50 mg a 1000 mg cada 24 horas. La exposición de Lumacaftor aumentó aproximadamente 2,0 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso respecto de las condiciones de ayuno. La mediana (rango) del t_{max} de Lumacaftor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0; 9,0) en estado posprandial. Después de la administración oral de dosis múltiples de Ivacaftor en combinación con Lumacaftor, la exposición de Ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 150 mg cada 12 horas a 250 mg cada 12 horas. La exposición de Ivacaftor administrado en combinación con Lumacaftor aumentó aproximadamente 3 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso en voluntarios sanos. Por lo tanto, Lumacaftor/ Ivacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasa. La mediana (rango) del t_{max} de Ivacaftor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0-6,0) en estado posprandial.

Distribución

Aproximadamente el 99% de Lumacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Después de la administración oral de 400 mg cada 12 horas en pacientes con FQ en estado posprandial, se calculó que los volúmenes de distribución aparentes típicos para los compartimentos central y periférico (CV) eran de 23,5 l (48,7%) y de 33,3 l (30,5%), respectivamente. Aproximadamente el 99% de Ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Después de la administración oral de 250 mg de Ivacaftor cada 12 horas en combinación con Lumacaftor, se calculó que los volúmenes de distribución aparentes típicos para los compartimentos central y periférico (CV) eran de 95,0 l (53,9%) y de 201 l (26,6%), respectivamente.

Los estudios *in vitro* indican que Lumacaftor es un sustrato de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (PRCM).

Biotransformación

Lumacaftor no se metaboliza extensamente en los seres humanos, excretándose la mayor parte de Lumacaftor sin alterar en las heces. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que Lumacaftor se metaboliza principalmente por las vías de oxidación y glucuronidación.

Ivacaftor se metaboliza extensamente en los seres humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que Ivacaftor se metaboliza principalmente por CYP3A. El M1 y el M6 son los dos metabolitos principales de Ivacaftor en los seres humanos. El M1 tiene aproximadamente una sexta parte de la potencia de Ivacaftor y se considera farmacológicamente activo. El M6 tiene menos que una cincuentava parte de la potencia de Ivacaftor y no se considera farmacológicamente activo.

Eliminación

Tras la administración oral de Lumacaftor, la mayor parte de Lumacaftor (51%) se elimina en las heces sin alterar. La excreción urinaria de Lumacaftor como compuesto sin alterar fue insignificante. La semivida terminal aparente es aproximadamente de 26 horas. Se calculó que el clearance aparente típico, CL/F (CV), de Lumacaftor era de 2,38 l/h (29,4%) en los pacientes con FQ.

Tras la administración oral de Ivacaftor en monoterapia, la mayor parte de Ivacaftor (87,8%) se elimina en las heces después de la conversión metabólica. La excreción urinaria de Ivacaftor como fármaco sin alterar fue insignificante. En los sujetos sanos, la semivida de Ivacaftor cuando se administra con Lumacaftor es aproximadamente de 9 horas. Se calculó que el CL/F (CV) típico de Ivacaftor administrado en combinación con Lumacaftor era de 25,1 l/h (40,5%) en los pacientes con FQ.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Tras dosis múltiples de Lumacaftor/ Ivacaftor durante 10 días, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron mayores exposiciones (el AUC₀₋₁₂ en aproximadamente el 50% y la C_{max} en aproximadamente el 30%) en comparación con los sujetos sanos pareados según los datos demográficos. Por lo tanto, la dosis de Lumacaftor 200 mg/ Ivacaftor 125 mg se debe reducir a dos comprimidos por la mañana y a un comprimido por la noche (dosis diaria total de 600 mg de Lumacaftor/ 375 mg de Ivacaftor) en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A, puntuación 5 a 6) en la farmacocinética de Lumacaftor administrado en combinación con Ivacaftor, pero se espera que el aumento en la exposición no llegue al 50%. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15), pero se espera que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, Lumacaftor/ Ivacaftor se debe utilizar con precaución a una dosis máxima de un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche (dosis diaria total de 400 mg de Lumacaftor/ 250 mg de Ivacaftor), o menos, en pacientes con insuficiencia hepática grave tras sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS**).

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Lumacaftor/ Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético de Lumacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de Lumacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 8,6% de la radiactividad total se recuperó en la orina con el 0,18% como compuesto original sin alterar). En un estudio farmacocinético de Ivacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de Ivacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 6,6% de la radiactividad total se recuperó en la orina). El análisis de la farmacocinética poblacional del clearance frente al clearance de la creatinina no muestra ninguna tendencia en los sujetos con insuficiencia renal leve o moderada. Por lo tanto, no se recomienda ajustar

la dosis de Lumacaftor/ Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, se recomienda precaución si se administra Lumacaftor/ Ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la Fibrosis Quística deben prescribir **LUMIVA®**. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado para confirmar la presencia de la mutación *F508del* en ambos alelos del gen *CFTR*.

Posología

La dosis recomendada es de dos comprimidos (cada comprimido contiene 200 mg de Lumacaftor/ 125 mg de Ivacaftor) por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 800 mg de Lumacaftor/ 500 mg de Ivacaftor).

LUMIVA® se debe tomar junto con alimentos que contengan grasas. (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 6 horas, se debe tomar la dosis programada de **LUMIVA®** con alimentos que contengan grasas. Si han transcurrido más de 6 horas, se debe indicar al paciente que espere hasta la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), se recomienda una dosis reducida de dos comprimidos por la mañana y un comprimido por la noche (dosis diaria total de 600 mg de Lumacaftor/ 375 mg de Ivacaftor) (ver **FARMACOCINÉTICA**).

No hay experiencia del uso de **LUMIVA®** en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), pero se espera que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, tras evaluar los riesgos y los beneficios del tratamiento, **LUMIVA®** se debe utilizar con precaución a una dosis máxima diaria total de 400 mg de Lumacaftor/ 250 mg de Ivacaftor, administrada como un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche, o menos (ver **ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA**).

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

No es necesario ajustar la dosis cuando se inicie la administración de inhibidores de CYP3A en pacientes que estén tomando **LUMIVA®**. Sin embargo, cuando se inicie la administración de **LUMIVA®** en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis a un comprimido al día (dosis diaria total de 200 mg de Lumacaftor/ 125 mg de Ivacaftor) durante la primera semana de tratamiento para tener en cuenta el efecto inductor de Lumacaftor en estado estacionario.

Tras este período, se debe continuar con la dosis diaria recomendada.

Si se interrumpe la administración de **LUMIVA®** durante más de una semana y posteriormente se reinicia cuando se estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de **LUMIVA®** a un comprimido al día durante la primera semana de reanudación del tratamiento. Tras este período, se debe continuar con la dosis diaria recomendada (ver **PRECAUCIONES- Interacción con otros medicamentos**).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución si se utiliza **LUMIVA®** en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ver **PRECAUCIONES y FARMACOCINÉTICA**).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Lumacaftor/ Ivacaftor en niños menores de 12 años. No se dispone de datos (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Lumacaftor/ Ivacaftor en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Sexo

Se evaluó el efecto del sexo en la farmacocinética de Lumacaftor utilizando el análisis de la farmacocinética poblacional de los datos procedentes de los estudios clínicos de Lumacaftor administrado en combinación con Ivacaftor. Los resultados no indican diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos de Lumacaftor o Ivacaftor entre hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis de **LUMIVA®** en función del sexo.

Forma de administración

Vía oral. Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros (es decir, los pacientes no deben masticar, partir ni disolver los comprimidos).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes (ver **COMPOSICIÓN**).

ADVERTENCIAS

Pacientes con FQ heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR

Lumacaftor/ Ivacaftor no es eficaz en pacientes con FQ con la mutación *F508del* en un alelo más el segundo alelo con una mutación previsible de originar una falta de producción de *CFTR* o que no responde a Ivacaftor *in vitro* (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Pacientes con FQ con una mutación de apertura del canal (Clase III) en el gen CFTR.

No se ha estudiado Lumacaftor/ Ivacaftor en pacientes con FQ con una mutación de apertura del canal (Clase III) en el gen *CFTR* en un alelo, con o sin la mutación *F508del* en el otro alelo. Dado que la exposición de Ivacaftor se reduce de forma muy significativa cuando se administra en combinación con Lumacaftor, no se debe utilizar Lumacaftor/ Ivacaftor en estos pacientes.

Eventos respiratorios

Los eventos respiratorios (por ejemplo, malestar torácico, disnea y respiración anómala) fueron frecuentes al comenzar el tratamiento con Lumacaftor/ Ivacaftor. La experiencia clínica en pacientes con un porcentaje predicho de VEF₁ (ppVEF₁) < 40 es limitada, por lo que se recomienda un control adicional de estos pacientes durante el comienzo del tratamiento (ver **REACCIONES ADVERSAS**). No existe ninguna experiencia de inicio del tratamiento con Lumacaftor/ Ivacaftor en pacientes con una exacerbación pulmonar, por lo que no se recomienda hacerlo.

Efecto en la presión sanguínea

Se ha observado un aumento de la presión sanguínea en algunos pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor. Se debe controlar periódicamente la tensión arterial a todos los pacientes durante el tratamiento (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Pacientes con enfermedad hepática avanzada

Los pacientes con FQ pueden presentar alteraciones en la función hepática, entre ellas enfermedad hepática avanzada. Se ha notificado un empeoramiento de la función hepática en algunos pacientes con FQ con enfermedad hepática avanzada tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor. Lumacaftor/ Ivacaftor se debe utilizar con precaución en los pacientes con enfermedad hepática avanzada y únicamente si los beneficios esperados superan los riesgos. Si se utiliza Lumacaftor/ Ivacaftor en estos pacientes, se debe hacer con una dosis menor y se deben controlar estrechamente los parámetros de función hepática. (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOCINÉTICA**).

Acontecimientos hepatobiliares

Se han notificado aumentos de las aminotransferasas en los pacientes con FQ tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor. En algunos casos, estos aumentos se han asociado a aumentos simultáneos de la bilirrubina sérica total.

Dado que no se puede descartar una asociación entre Lumacaftor/ Ivacaftor y daño hepático, se recomienda realizar las pruebas de función hepática (ALAT, ASAT y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con Lumacaftor/Ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año y anualmente a partir de entonces mientras dure el tratamiento. En los pacientes con antecedentes de aumentos de ALAT, ASAT o bilirrubina, se debe considerar un control más frecuente.

En el caso de un aumento significativo de ALAT o ASAT, con o sin un aumento de la bilirrubina (ALAT o ASAT > 5 veces el LSN, o ALAT o ASAT > 3 veces el LSN con valores de bilirrubina > 2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración de Lumacaftor/ Ivacaftor y hacer un seguimiento estrecho de las pruebas de laboratorio hasta que se normalicen los valores. Una vez que remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reiniciar la administración (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOCINÉTICA**).

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con Ivacaftor en monoterapia. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticosteroides y la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado a Ivacaftor (ver **PRECAUCIONES- Datos preclínicos de seguridad**). Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con Lumacaftor/ Ivacaftor.

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución si se utiliza Lumacaftor/ Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes después de un trasplante de órganos

Lumacaftor/ Ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados (ver **PRECAUCIONES- Interacción con otros medicamentos** para consultar las interacciones con los inmunosupresores).

Interacción con otros medicamentos

Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Existe la posibilidad de que otros medicamentos afecten a Lumacaftor/ Ivacaftor cuando se administran de forma concomitante, así como la posibilidad de que Lumacaftor/ Ivacaftor afecte a otros medicamentos.

Potencial de otros medicamentos de afectar a Lumacaftor/ Ivacaftor

Inhibidores de CYP3A

La administración conjunta de Lumacaftor/ Ivacaftor con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, no afectó a la exposición de Lumacaftor, aunque aumentó la exposición de Ivacaftor en 4,3 veces. Debido al efecto inductor de Lumacaftor en CYP3A, en estado estacionario, no se espera que la exposición neta de Ivacaftor cuando se administra junto con un inhibidor de CYP3A supere la exposición observada cuando se administra sin Lumacaftor a una dosis de 150 mg cada 12 horas, la dosis aprobada de Ivacaftor en monoterapia.

No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia la administración de inhibidores de CYP3A en pacientes que estén tomando Lumacaftor/ Ivacaftor. Sin embargo, cuando se inicia la administración de Lumacaftor/ Ivacaftor en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis a un comprimido al día (dosis diaria total de 200 mg de Lumacaftor/ 125 mg de Ivacaftor) durante la primera semana de tratamiento para tener en cuenta el efecto inductor de Lumacaftor en estado estacionario. Tras este período, se debe continuar con la dosis diaria recomendada de acuerdo con la **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**. Si se interrumpe la administración de Lumacaftor/ Ivacaftor durante más de una semana, se debe reducir la dosis a un comprimido al día durante la primera semana de reanudación del tratamiento.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se utiliza con inhibidores débiles o moderados de CYP3A.

Inductores de CYP3A

La administración conjunta de Lumacaftor/ Ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, tuvo un efecto mínimo en la exposición de Lumacaftor, aunque disminuyó la exposición de Ivacaftor (AUC) en un 57%. Por lo tanto, no recomienda la administración conjunta de Lumacaftor/ Ivacaftor con inductores potentes de CYP3A.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se utiliza con inductores débiles o moderados de CYP3A.

Potencial de Lumacaftor/ Ivacaftor de afectar a otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Se espera que el efecto neto del tratamiento con Lumacaftor/ Ivacaftor sea la inducción potente de CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de Lumacaftor/ Ivacaftor con sustratos de CYP3A puede disminuir la exposición de estos sustratos.

Sustratos de P-gp

Los estudios *in vitro* indicaron que Lumacaftor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Además, en un estudio clínico con Ivacaftor en monoterapia se demostró que Ivacaftor es un inhibidor débil de P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de Lumacaftor/ Ivacaftor con sustratos de P-gp (p. ej., digoxina) puede alterar la exposición de estos sustratos.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

No se ha estudiado *in vivo* la interacción con los sustratos de CYP2B6 y CYP2C. Los estudios *in vitro* sugieren que Lumacaftor tiene el potencial de inducir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19; sin embargo, también se ha observado la inhibición de CYP2C8 y CYP2C9 *in vitro*. Además, los estudios *in vitro* sugieren que Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, el uso concomitante de Lumacaftor/ Ivacaftor puede alterar (es decir, aumentar o disminuir) la exposición de los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9, disminuir la exposición de los sustratos de CYP2C19 y disminuir considerablemente la exposición de los sustratos CYP2B6.

Potencial de Lumacaftor/ Ivacaftor de interactuar con los transportadores

Los experimentos *in vitro* muestran que Lumacaftor es un sustrato de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (PRCM). La administración conjunta de Lumacaftor/ Ivacaftor con medicamentos que inhiben la PRCM puede aumentar la concentración plasmática de Lumacaftor. Lumacaftor inhibe el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3. Lumacaftor e Ivacaftor son inhibidores de la PRCM. La administración conjunta de Lumacaftor/ Ivacaftor con medicamentos que son sustratos del transporte mediado por OAT1/3 y PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos. Lumacaftor e Ivacaftor no son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3 ni del transportador de cationes orgánicos (OCT) 1 y 2. Ivacaftor no es un inhibidor de OAT1 y OAT3.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

En la **Tabla 2** se muestra el efecto establecido o previsto de Lumacaftor/ Ivacaftor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en Lumacaftor/ Ivacaftor. La información recogida en esta tabla procede mayoritariamente de estudios *in vitro*. Las recomendaciones facilitadas en "Comentario clínico" en la **Tabla 2** se basan en los estudios de interacciones medicamentosas, la relevancia clínica o las interacciones previstas debido a las vías de eliminación. En primer lugar se enumeran las interacciones medicamentosas de mayor relevancia clínica.

Tabla 2: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de Lumacaftor/ ivacaftor con otros medicamentos		
Clase del medicamento concomitante Nombre del Medicamento	Efecto	Comentario Clínico
Medicamentos concomitantes de mayor relevancia clínica		
Antialérgicos: montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de montelukast. Se debe realizar un control clínico adecuado, que sea razonable, cuando se administra junto con LUM/ IVA. LUM/ IVA puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia.
feboxfenadina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ feboxfenadina. Debido a la posible inducción o inhibición de la P- gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de feboxfenadina para obtener el efecto clínico deseado. LUM/ IVA puede alterar la exposición de feboxfenadina.
Antibióticos: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina, telitromicina	No se recomienda ajustar la dosis de LUM/ IVA cuando se inicia el tratamiento con claritromicina o con telitromicina en pacientes que toman LUM/ IVA.
	↓ claritromicina, telitromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se debe reducir la dosis de LUM/ IVA a un comprimido al día durante la primera semana de tratamiento con LUM/ IVA en pacientes que toman claritromicina o telitromicina. Se debe considerar un antibiótico alternativo, como azitromicina. LUM/ IVA puede disminuir las exposiciones de claritromicina y telitromicina, lo que puede reducir su eficacia.
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina	No se recomienda ajustar la dosis de LUM/ IVA cuando se administra junto con eritromicina.
	↓ eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se debe considerar un antibiótico alternativo a eritromicina, como azitromicina. LUM/ IVA puede disminuir la exposición de eritromicina, lo que puede reducir su eficacia.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivantes	
	↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de LUM/ IVA con estos anticonvulsivantes. Las exposiciones de ivacaftor y del anticonvulsivante pueden verse significativamente disminuidas, lo que puede reducir la eficacia de ambos principios activos.
Antimicóticos: itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por estos antimicóticos	No se recomienda ajustar la dosis de LUM/ IVA cuando se inician estos antimicóticos en pacientes que toman LUM/ IVA.
	↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol. Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se debe reducir la dosis de LUM/ IVA a un comprimido al día durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el tratamiento con LUM/ IVA en pacientes que toman estos antimicóticos.
	↓ posaconazol Debido a la inducción de UGT por LUM	No se recomienda el uso concomitante de LUM/ IVA con estos antimicóticos. Los pacientes deben ser estrechamente controlados para detectar infecciones micóticas intrínsecas si dichos medicamentos son necesarios. LUM/ IVA puede disminuir las exposiciones de estos antimicóticos, lo que puede reducir su eficacia.
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por fluconazol	No se recomienda ajustar la dosis de LUM/ IVA cuando se administra junto con fluconazol.
	↓ fluconazol Debido a la inducción por LUM; fluconazol se elimina principalmente por excreción renal como medicamento sin alterar; sin embargo, se ha observado una disminución modesta en la exposición de fluconazol con inductores potentes	Puede ser necesario aumentar la dosis de fluconazol para obtener el efecto clínico deseado. LUM/ IVA puede disminuir la exposición de fluconazol, lo que puede reducir su eficacia.
Antinflamatorios: ibuprofeno	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofeno Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de ibuprofeno para obtener el efecto clínico deseado. LUM/ IVA puede disminuir la exposición de ibuprofeno, lo que puede reducir su eficacia.
Antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por los antimicobacterianos	
	↓ rifabutina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de LUM/ IVA con estos antimicobacterianos. La exposición de IVA se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de LUM/ IVA. Puede ser necesario aumentar la dosis de rifabutina para obtener el efecto clínico deseado. LUM/ IVA puede disminuir la exposición de rifabutina, lo que puede reducir su eficacia.
	↔ rifampicina, rifapentina	
Benzodiazepinas: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de LUM/ IVA con estas benzodiazepinas. LUM/ IVA disminuirá las exposiciones de midazolam o triazolam, lo que reducirá su eficacia.



Anticonceptivos hormonales: etinilestradiol, noretindrona y otros progestágenos	↓ etinilestradiol, noretindrona y otros progestágenos Debido a la inducción de CYP3A/UGT por LUM	Los anticonceptivos hormonales, incluidos los orales, inyectables, transdérmicos e implantables, no se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran junto con LUM/ IVA. LUM/ IVA puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales, lo que puede reducir su eficacia.
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizados tras un trasplante de órganos)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de LUM/ IVA con estos inmunosupresores. LUM/ IVA disminuirá la exposición de estos inmunosupresores, lo que puede reducir la eficacia de los mismos. No se ha estudiado el uso de LUM/IVA en pacientes con un trasplante de órganos.
Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos inhibidores de la bomba de protones para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de estos inhibidores de la bomba de protones, lo que puede reducir su eficacia.
Fitoterapias: hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por la hierba de San Juan	No se recomienda el uso concomitante de LUM/ IVA con la hierba de San Juan. La exposición de IVA se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de LUM/ IVA.
Otros medicamentos concomitantes clínicamente relevantes		
Antiarrítmicos: digoxina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ digoxina Debido a la posible inducción o inhibición de P-gp	Se debe controlar la concentración sérica de digoxina y se debe ajustar la dosis para obtener el efecto clínico deseado. LUM/ IVA puede afectar a la exposición de digoxina.
Anticoagulantes: dabigatrán	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ dabigatrán Debido a la posible inducción o inhibición de la P-gp	Se debe realizar un control clínico adecuado cuando se administra junto con LUM/IVA. Puede ser necesario ajustar la dosis de dabigatrán para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede alterar la exposición de dabigatrán.
warfarina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarina Debido a la posible inducción o inhibición de CYP2C9 por LUM	Se debe controlar el índice internacional normalizado (RIN) cuando se requiere la administración conjunta de warfarina con LUM/IVA. LUM/IVA puede afectar a la exposición de warfarina.
Antidepresivos: citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina. Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.
bupropión	↔ LUM, IVA ↓ bupropión Debido a la inducción de CYP2B6 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de bupropión para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir la exposición de bupropión, lo que puede reducir su eficacia.
Corticosteroides sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos corticosteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia.
Antihistamínicos H2: ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ ranitidina Debido al potencial de inducción o inhibición de P gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede alterar la exposición de ranitidina.
Hipoglucemiantes orales: repaglinida	↔ LUM, IVA ↓ repaglinida Debido a la inducción de CYP3A/2C8 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de repaglinida para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir la exposición de repaglinida, lo que puede reducir su eficacia.

Nota: ↑ = aumentar, ↓ = reducir, ↔ = sin cambios; LUM = Lumacaftor; IVA = Ivacaftor.
*Según los estudios clínicos de interacciones medicamentosas. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son las previstas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo
No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de Lumacaftor/ Ivacaftor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con Lumacaftor e Ivacaftor no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, observándose efectos con Ivacaftor únicamente con dosis maternalmente tóxicas (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Lumacaftor/ Ivacaftor durante el embarazo, a no ser que el estado clínico de la madre requiera tratamiento con Lumacaftor/ Ivacaftor.

Lactancia
Se desconoce si Lumacaftor y/o Ivacaftor y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado que Lumacaftor e Ivacaftor se excretan en la leche materna de las ratas. Por tanto, no se pueden descartar los riesgos para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Lumacaftor/ Ivacaftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad
Lumacaftor no afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra. Ivacaftor afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra. No se observaron efectos en los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra a dosis ≤ 100 mg/kg/día (ver **Datos preclínicos de seguridad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Lumacaftor/ Ivacaftor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La influencia de Ivacaftor, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Ivacaftor puede producir mareos (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos mientras toman Lumacaftor/ Ivacaftor que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

Datos preclínicos de seguridad
– Lumacaftor
Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han realizado estudios específicos para evaluar el potencial fototóxico de Lumacaftor; sin embargo, la evaluación de los datos no clínicos y clínicos disponibles indica que no hay ningún riesgo fototóxico.
– Ivacaftor
Únicamente se observaron reacciones en los estudios de dosis repetidas con exposiciones consideradas superiores (> 25 veces, > 45 veces y > 35 veces en ratones, ratas y perros, respectivamente) a la máxima humana de Ivacaftor cuando se administró como Lumacaftor/ Ivacaftor, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Farmacología de seguridad
Ivacaftor produjo un efecto inhibidor dependiente de la concentración en las corrientes de cola de hERG (gen humano relacionado con el éter-a-go-go), con una CI_{50} de 5,5 μ M, en comparación con la CI_{50} (1,5 μ M) de Ivacaftor a las dosis terapéuticas de Lumacaftor/ Ivacaftor. Sin embargo, no se observó una prolongación del intervalo QT inducida por Ivacaftor en un estudio de telemetría en perros a dosis únicas de hasta 60 mg/kg, ni en las determinaciones del ECG de los estudios de dosis repetidas de hasta 1 año de duración al nivel de dosis de 60 mg/kg/día en perros (CI_{50} después de 365 días = 36,2 a 47,6 μ M). Ivacaftor produjo un aumento relacionado con la dosis, aunque transitorio, en los parámetros de la presión sanguínea en perros con dosis orales únicas de hasta 60 mg/kg. No se observaron cambios significativos en el intervalo QTc o en la presión sanguínea en un estudio clínico exhaustivo del intervalo QT que evaluó 600 mg de Lumacaftor una vez al día/250 mg de Ivacaftor cada 12 horas o 1000 mg de Lumacaftor una vez al día/450 mg de Ivacaftor cada 12 horas, lo que demuestra que estos hallazgos no clínicos no tienen relevancia en la práctica clínica.

Embarazo y fertilidad
Ivacaftor no resultó teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal a dosis que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 10 veces (exposiciones de Ivacaftor y metabolitos) y 46 veces la exposición de Ivacaftor en seres humanos con la dosis terapéutica de Lumacaftor/ Ivacaftor, respectivamente. A dosis maternalmente tóxicas en ratas, Ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos; un aumento en la incidencia de

variaciones en las costillas cervicales, costillas hipoplásicas y costillas onduladas; e irregularidades en el esternón, entre ellas, fusiones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Ivacaftor afectó negativamente a los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en las ratas macho y hembra con 200 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 11 y 14 veces, respectivamente, las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de Ivacaftor de Lumacaftor/ Ivacaftor, en función de los AUC sumados de Ivacaftor y de sus metabolitos extrapolados de las exposiciones del día 90 con 150 mg/kg/día en el estudio de toxicidad con dosis repetidas durante 6 meses en esta especie) cuando las hembras recibieron las dosis antes y al principio de la gestación. No se observaron efectos en los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en los machos y las hembras con ≤ 100 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 8 veces las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de Ivacaftor de Lumacaftor/ Ivacaftor, en función de los AUC sumados de Ivacaftor y de sus metabolitos extrapolados de las exposiciones del día 90 con 100 mg/kg/día en el estudio de toxicidad con dosis repetidas durante 6 meses en esta especie).

Desarrollo perinatal y posnatal
Ivacaftor no produjo defectos en el desarrollo de las crías de las ratas preñadas que recibieron dosis orales de 100 mg/kg/día desde la gestación hasta el parto y el destete. Las dosis por encima de 100 mg/kg/día produjeron disminuciones del 92% y 98% en los índices de supervivencia y lactancia, respectivamente, así como disminuciones en los pesos corporales de las crías.

Animales jóvenes
Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas con Ivacaftor a 0,32 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos según la exposición sistémica de Ivacaftor y sus metabolitos cuando se administra junto con Lumacaftor como Lumacaftor/ Ivacaftor. No se observaron cataratas en los fetos de las hembras tratadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal, en las crías expuestas en cierta medida a través de la ingesta de la leche materna antes del destete o en los estudios de toxicidad con dosis repetidas con Ivacaftor. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Lumacaftor e Ivacaftor
Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de la administración conjunta de Lumacaftor e Ivacaftor no revelaron riesgos especiales para los seres humanos en términos de posibles toxicidades aditivas y/o sinérgicas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 12 o más años de edad que recibieron Lumacaftor/ Ivacaftor en los estudios Fase III controlados con placebo y agrupados fueron disnea (el 14,0% frente al 7,8% con placebo), diarrea (el 11,0% frente al 8,4% con placebo) y náuseas (el 10,2% frente al 7,6% con placebo). Las reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos el 0,5% de los pacientes incluyeron acontecimientos hepatobiliares, por ejemplo, aumento de las aminotransferasas, hepatitis colestásica y encefalopatía hepática.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de 24 semanas de tratamiento con Lumacaftor/ Ivacaftor en los pacientes de 12 o más años de edad homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* se presentan en la **Tabla 3** y se enumeran conforme al sistema de clasificación de órganos, la frecuencia y las reacciones adversas. También se incluyen en la **Tabla 3** las reacciones adversas observadas con Ivacaftor en monoterapia. Las reacciones adversas se enumeran conforme a la convención Med-DRA sobre frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas en pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor y en pacientes tratados con Ivacaftor en monoterapia		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Frecuentes	Nasofaringitis* Infección de las vías respiratorias altas, rinitis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión arterial
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Poco frecuentes	Cefalea*, mareos* Encefalopatía hepática¹
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Poco frecuentes	Otalgia², molestia en el oído², acúfenos³, hiperemia de la membrana timpánica⁴, trastorno vestibular⁴ Taponamiento del oído⁴
Trastornos respiratorios, Torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Frecuentes	Congestión nasal², disnea Respiración anómala, dolor bucofaringeo, congestión de los senos paranasales³, rinitorre, eritema faríngeo⁴
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes	Dolor abdominal², diarrea, náuseas Flatulencia, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Poco frecuentes	Aumento de las aminotransferasas Hepatitis colestásica¹
Trastornos de la piel y del Tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema
Trastornos del aparato Reproductor y de la mama	Frecuentes Poco frecuentes	Menstruación irregular, dismenorrea, metrorragia, bulto en la mama² Menorragia, amenorrea, polimenorrea, inflamación de la mama², ginecomastia², trastorno del pezón², dolor de pezón², oligomenorrea
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Poco frecuentes	Bacterias en el esputo² Aumento de la presión sanguínea

*Reacciones adversas y frecuencias observadas en estudios clínicos con pacientes que recibieron Ivacaftor en monoterapia (un componente de Lumacaftor/ Ivacaftor).

¹ 1 paciente de 738

² 2 pacientes de 738

Los datos de seguridad de los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor durante 24 semanas adicionales en el estudio de extensión de la seguridad y eficacia a largo plazo (ensayo 3) fueron similares a los de los estudios controlados con placebo de 24 semanas de duración (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos hepatobiliares
Durante los estudios Fase III controlados con placebo de 24 semanas de duración, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) > 8, > 5 o > 3 veces el LSN fue del 0,8%, 2,0% y 5,2% en los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor y del 0,5%, 1,9% y 5,1% en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas asociadas a las aminotransferasas fue del 5,1% en los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor y del 4,6% en los pacientes tratados con placebo. Siete pacientes que recibieron Lumacaftor/ Ivacaftor presentaron reacciones adversas graves asociadas al hígado con aumento de las aminotransferasas, incluidos 3 casos de aumento simultáneo de la bilirrubina total. Tras interrumpir la administración de Lumacaftor/ Ivacaftor, los resultados de las pruebas de la función hepática volvieron a los valores basales o mejoraron sustancialmente en todos los pacientes (ver **ADVERTENCIAS**).

Entre los 7 pacientes con cirrosis preexistente y/o hipertensión portal tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor en los estudios Fase III controlados con placebo, se observó un empeoramiento de la función hepática con aumentos de ALAT, ASAT y bilirrubina, y encefalopatía hepática en un paciente. El evento ocurrió en los 5 días siguientes al inicio del tratamiento y remitió tras interrumpir Lumacaftor/ Ivacaftor (ver **ADVERTENCIAS**).

Eventos respiratorios
Durante los estudios Fase III controlados con placebo de 24 semanas de duración, la incidencia de reacciones adversas respiratorias (por ejemplo, malestar torácico, disnea y respiración anómala) fue del 26,3% en los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor en comparación con el 17,0% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes con una VEF1 menor antes del tratamiento; el 29,6% y el 37,7% entre los pacientes con ppVEF1 < 70 y < 40, respectivamente, en comparación con el 21,0% y el 21,4% entre los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Aproximadamente las tres cuartas partes de los eventos comenzaron durante la primera semana de tratamiento y en la mayoría de los pacientes remitieron sin interrumpir el tratamiento. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS**).

Alteraciones menstruales
Durante los estudios Fase III controlados con placebo de 24 semanas de duración, la incidencia de eventos combinados de alteraciones menstruales (amenorrea, dismenorrea, menorragia, menstruación irregular, metrorragia, oligomenorrea y polimenorrea) fue del 9,9% en las mujeres tratadas con Lumacaftor/ Ivacaftor y del 1,7% en las mujeres tratadas con placebo. Estos eventos ocurrieron con más frecuencia en el subgrupo de mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales (25,0%) que en las que no tomaban anticonceptivos hormonales (3,5%)(ver **PRECAUCIONES- Interacciones con otros medicamentos**). La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada, y no fueron graves. Entre las mujeres tratadas con Lumacaftor/ Ivacaftor, aproximadamente dos tercios de estas reacciones remitieron y la mediana de duración fue de 10 días.

Aumento de la tensión arterial
Durante los estudios Fase III controlados con placebo de 24 semanas de duración, se notificaron reacciones adversas relacionadas con el aumento de la presión sanguínea (p. ej., hipertensión, aumento de la presión sanguínea) en el 0,9% (7/738) de los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

En los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor (valor basal medio: 114 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica), el aumento máximo desde el valor basal de la presión sanguínea sistólica y diastólica media fue de 3,1 mmHg y 1,8 mmHg, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo (valor basal medio: 114 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica), el aumento máximo desde el valor basal de la tensión arterial sistólica y diastólica media fue de 0,9 mmHg y 0,9 mmHg, respectivamente.

La proporción de pacientes que presentó un valor de presión sanguínea sistólica > 140 mmHg o una presión sanguínea diastólica > 90 mmHg en al menos dos ocasiones fue del 3,4% y del 1,5% en los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor, respectivamente, en comparación con el 1,6% y el 0,5% de los pacientes tratados con placebo (ver **ADVERTENCIAS**).

Población pediátrica
Se recogieron datos de seguridad de 194 pacientes pediátricos con FQ de 12 a 17 años homocigotos para la mutación *F508del* y que fueron tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor en los estudios Fase III controlados con placebo. El perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos es coherente con el de los pacientes adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Lumacaftor/ Ivacaftor. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

Los acontecimientos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia de ≥ 5% en el periodo de dosis supratrapéuticas en comparación con el periodo de dosis terapéuticas fueron cefalea, exantema generalizado y aumento de las aminotransferasas. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez
Hospital A. Posadas
Hospital Fernández

Tel.: (011) 4962-6666/2247
Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

LUMIVA®/Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg: Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos y 120 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperaturas menores de 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.737
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Santa Rosa N° 3676, Localidad de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.