

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

LUMIVA® PEDIÁTRICO

LUMACFTOR 100 mg/IVACFTOR 125 mg

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de **LUMIVA® PEDIÁTRICO** contiene: Lumacافتor 100 mg, Ivacافتor 125 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Opadry II Blue.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Otros productos para el sistema respiratorio.
Código ATC: R07AX30

INDICACIONES
LUMIVA® PEDIÁTRICO está indicado para el tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística (FQ) de 6 a 11 años 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). Lumacافتor 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. Ivacافتor 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 Lumacافتor e Ivacافتor 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 Lumacافتor mejora el procesamiento y el transporte celular de *F508del*-CFTR, e Ivacافتor 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 Lumacافتor/Ivacافتor como parte de un estudio clínico Fase III, controlado con placebo y de 24 meses de duración (estudio 7) en 204 pacientes (103 recibieron 200 mg de Lumacافتor/250 mg de Ivacافتor cada 12 horas y 101 recibieron placebo) con FQ de 6 a 11 años homocigota para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*. El tratamiento con Lumacافتor/Ivacافتor demostró una disminución estadísticamente significativa del cloro en el sudor, en comparación con el placebo, que se mantuvo durante las 24 semanas de tratamiento. La diferencia del tratamiento (media de mínimos cuadrados) en el cloruro en el sudor para el cambio absoluto medio en el día 15 y en la semana 4, en comparación con el placebo, fue de -20,8 mmol/l (IC 95%: -23,4 a -18,2; *p*<0,0001). La diferencia del tratamiento (media de mínimos cuadrados) en el cloruro en el sudor para el cambio absoluto en la semana 24, en comparación con el placebo, fue de -24,9 mmol/l (*p*<0,0001).

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 período 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 Lumacافتor/Ivacافتor. El porcentaje de pacientes con valores de frecuencia cardíaca < 50 lpm en tratamiento fue del 11% en los pacientes tratados con Lumacافتor/Ivacافتor, en comparación con el 4,9% en los pacientes tratados con placebo.

FARMACOCINÉTICA
La exposición (área bajo la curva [AUC]) de Lumacافتor es aproximadamente 2 veces mayor en los voluntarios adultos sanos que en los pacientes con FQ. La exposición de Ivacافتor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Tras la administración dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de Lumacافتor e Ivacافتor en estado estacionario en los pacientes sanos se alcanzaron por lo general tras aproximadamente 7 días de tratamiento, con una proporción de acumulación de aproximadamente 1,9 para Lumacافتor. La exposición en estado estacionario de Ivacافتor es menor que la del día 1 debido al efecto inductor de Lumacافتor en CYP3A (ver **PRECAUCIONES- Interacción con otros medicamentos**). Después de la administración oral de 400 mg de Lumacافتor cada 12 horas/250 mg de Ivacافتor cada 12 horas en estado posprandial, la media (±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 Lumacافتor, respectivamente, y de 3,66 (2,25) ng•h/ml y de 0,602 (0,304) ng/ml para Ivacافتor, respectivamente. Después de la administración oral de 150 mg de Ivacافتor en monoterapia cada 12 horas en estado posprandial, las medias (±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 Lumacافتor, la exposición de Lumacافتor 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 Lumacافتor 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 Lumacافتor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0; 9,0) en estado posprandial.

Después de la administración oral de dosis múltiples de Ivacافتor en combinación con Lumacافتor, la exposición de Ivacافتor aumentó por lo general con la dosis, de 150 mg cada 12 horas a 250 mg cada 12 horas. La exposición de Ivacافتor administrado en combinación con Lumacافتor aumentó aproximadamente 3 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso en voluntarios sanos. Por lo tanto, Lumacافتor/Ivacافتor se debe administrar con alimentos que contengan grasa. La mediana (rango) del t_{max} de Ivacافتor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0-6,0) en estado posprandial.

Distribución
Aproximadamente el 99% de Lumacافتor 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 Ivacافتor 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 Ivacافتor cada 12 horas en combinación con Lumacافتor, se calculó que los volúmenes de distribución aparentes típicos para los compartimentos central y periférico eran de 95,0 l (53,9%) y de 201 l (26,6%), respectivamente.

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

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

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

Eliminación
Tras la administración oral de Lumacافتor, la mayor parte de Lumacافتor (51%) se elimina en las heces sin alterar. La excreción urinaria de Lumacافتor 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 Lumacافتor era de 2,38 l/h (29,4%) en los pacientes con FQ.

Tras la administración oral de Ivacافتor en monoterapia, la mayor parte de Ivacافتor (87,8%) se elimina en las heces después de la conversión metabólica. La excreción urinaria de Ivacافتor como fármaco sin alterar fue insignificante. En los pacientes sanos, la semivida de Ivacافتor cuando se administra con Lumacافتor es aproximadamente de 9 horas. Se calculó que el CL/F (CV) típico de Ivacافتor administrado en combinación con Lumacافتor 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 Lumacافتor/Ivacافتor durante 10 días, los pacientes 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 pacientes sanos pareados según los datos demográficos. Por lo tanto, la dosis de Lumacافتor 200 mg/Ivacافتor 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 Lumacافتor/375 mg de Ivacافتor) 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 Lumacافتor administrado en combinación con Ivacافتor, 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, Lumacافتor/Ivacافتor se debe utilizar con precaución a una dosis máxima de un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche, o menos, en pacientes con insuficiencia hepática grave tras sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS**).

Pacientes con insuficiencia renal
No se han realizado estudios farmacocinéticos con Lumacافتor/Ivacافتor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético de Lumacافتor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de Lumacافتor 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 Ivacافتor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de Ivacافتor 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 creatinina no muestra ninguna tendencia en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Por lo tanto, no se recomienda precaución si se administra Lumacافتor/Ivacافتor a pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal.

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

Población pediátrica
Las exposiciones son similares entre la población adulta y la población pediátrica según los análisis (farmacocinéticos) poblacionales como se muestra a continuación en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Exposición media (DE) de Lumacافتor e Ivacافتor por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	AUC ₀₋₁₂ (DE) media de Lumacافتor (μg/ml•h)	AUC ₀₋₁₂ (DE) media de Ivacافتor (μg/ml•h)
Pacientes de 6 a 11 años	Lumacافتor 200 mg/ Ivacافتor 250 mg cada 12 horas	203 (57,4)	5,26 (3,08)

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la Fibrosis Quística deben prescribir **LUMIVA® PEDIÁTRICO**. 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
Para las recomendaciones posológicas habituales, ver **Tabla 3**.

Tabla 3: Dosis de LUMIVA® PEDIÁTRICO recomendada en pacientes de 6 a 11 años

Edad	Dosis de LUMIVA® PEDIÁTRICO	Dosis diaria total
6 a 11 años	Dos comprimidos de 100 mg de Lumacافتor/ 125 mg de Ivacافتor cada 12 horas	400 mg de Lumacافتor/ 500 mg de Ivacافتor

LUMIVA® PEDIÁTRICO se debe tomar junto con alimentos que contengan grasas. Se debe tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas justo antes o justo después de la administración (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Dosis olvidadas
Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 6 horas, se debe tomar la dosis programada de **LUMIVA® PEDIÁTRICO** 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. No hay experiencia del uso de **LUMIVA® PEDIÁTRICO** 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® PEDIÁTRICO** se debe utilizar con precaución a una dosis reducida. (ver **ADVERTENCIAS, REACCIONES ADVERSAS Y FARMACOCINÉTICA**). Para los ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ver **Tabla 4**.

Tabla 4: Recomendaciones sobre el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	Ajuste de la dosis	Dosis diaria total
Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A)	No es necesario ajustar la dosis	Para pacientes de 6 a 11 años 400 mg de Lumacافتor + 500 mg de Ivacافتor
Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B)	2 comprimidos por la mañana + 1 comprimido por la noche (12 horas más tarde)	Para pacientes de 6 a 11 años 300 mg de Lumacافتor + 375 mg de Ivacافتor
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)	1 comprimido cada 12 horas (o una dosis menor)	Para pacientes de 6 a 11 años 200 mg de Lumacافتor + 250 mg de Ivacافتor (o una dosis menor)

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® PEDIÁTRICO** en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ver **PRECAUCIONES Y FARMACOCINÉTICA**).

Población pediátrica
No se recomienda el uso de los comprimidos en niños menores de 6 años.
Pacientes de edad avanzada
No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Lumacافتor/Ivacافتor en pacientes de 65 años o mayores.

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® PEDIÁTRICO**. Sin embargo, cuando se inicie la administración de **LUMIVA® PEDIÁTRICO** en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis a un comprimido al día (dosis diaria total de 100 mg de Lumacافتor/125 mg de Ivacافتor para pacientes de 6 a 11 años) durante la primera semana de tratamiento para tener en cuenta el efecto inductor de Lumacافتor en estado estacionario. Tras este período, se debe continuar con la dosis diaria recomendada.

Si se interrumpe la administración de **LUMIVA® PEDIÁTRICO** durante más de una semana y posteriormente se reinicia cuando se estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de **LUMIVA® PEDIÁTRICO** 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**).

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). Los pacientes pueden empezar a tomar **LUMIVA® PEDIÁTRICO** cualquier día de la semana.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS
Pacientes con FQ heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR
Lumacافتor/Ivacافتor 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 Ivacافتor *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 Lumacافتor/Ivacافتor 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 Ivacافتor se reduce de forma muy significativa cuando se administra en combinación con Lumacافتor, no se debe utilizar Lumacافتor/Ivacافتor en estos pacientes.

Eventos respiratorios
Los eventos respiratorios (por ejemplo, malestar torácico, disnea y respiración anómala) fueron frecuentes al comenzar el tratamiento con Lumacافتor/Ivacافتor. Se observaron eventos respiratorios graves con más frecuencia en pacientes con un porcentaje predicho de VEF₁ (ppVEF₁) < 40, que pueden dar lugar a la suspensión del medicamento. 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**). Se ha observado también una reducción transitoria del VEF₁ en algunos pacientes tras iniciar el tratamiento con Lumacافتor/Ivacافتor. No existe ninguna experiencia de inicio del tratamiento con Lumacافتor/Ivacافتor en pacientes con una exacerbación pulmonar, por lo que no se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes que presenten una exacerbación pulmonar.

Efecto en la presión sanguínea
Se ha observado un aumento de la presión sanguínea en algunos pacientes tratados con Lumacافتor/Ivacافتor. 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 Lumacافتor/Ivacافتor. Se han notificado casos de descompensación de la función hepática, incluido fallo hepático que da lugar a la muerte, en pacientes con FQ con cirrosis preexistente junto con hipertensión portal tratados con Lumacافتor/Ivacافتor. Lumacافتor/Ivacافتor se debe utilizar con precaución en los pacientes con enfermedad hepática avanzada y únicamente si los beneficios esperados superan los riesgos. Si se utiliza Lumacافتor/Ivacافتor 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**).

Eventos hepatoliliares
Se han notificado aumentos de las aminotransferasas en los pacientes con FQ tratados con Lumacافتor/Ivacافتor. 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 Lumacافتor/Ivacافتor y daño hepático, se recomienda realizar las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con Lumacافتor/Ivacافتor, 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 ALT, AST o bilirrubina, se debe considerar un control más frecuente.

En el caso de un aumento significativo de ALT o AST, con o sin un aumento de la bilirrubina (ALT o AST > 5 veces el LSN, o ALT o AST > 3 veces el LSN con valores de bilirrubina > 2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración de Lumacافتor/Ivacافتor 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 Lumacافتor/Ivacافتor e Ivacافتor 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 Ivacافتor (ver **PRECAUCIONES- Datos preclínicos de seguridad**). Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con Lumacافتor/Ivacافتor.

PRECAUCIONES
Interacciones con otros medicamentos
Lumacافتor es un inductor potente de CYP3A e Ivacافتor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Existe la posibilidad de que otros medicamentos afecten a Lumacافتor/Ivacافتor cuando se administran de forma concomitante, así como la posibilidad de que Lumacافتor/Ivacافتor afecte a otros medicamentos.

Potencial de otros medicamentos de afectar a Lumacافتor/Ivacافتor
Inhibidores de CYP3A

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

No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia la administración de inhibidores de CYP3A en pacientes que estén tomando Lumacافتor/Ivacافتor. Sin embargo, cuando se inicia la administración de Lumacافتor/Ivacافتor en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe ajustar la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS**).

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

Inductores de CYP3A
Ivacافتor es un sustrato de CYP3A4 y de CYP3A5. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]). La administración conjunta de Lumacافتor/Ivacافتor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, tuvo un efecto mínimo en la exposición de Lumacافتor, aunque disminuyó la exposición de Ivacافتor (AUC) en un 57%. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de Lumacافتor/Ivacافتor con inductores potentes de CYP3A. No se recomienda ajustar la dosis cuando se utiliza con inductores débiles o moderados de CYP3A.

Potencial de Lumacافتor/Ivacافتor de afectar a otros medicamentos
Sustratos de CYP3A

Lumacافتor es un inductor potente de CYP3A. No se recomienda la administración conjunta con sustratos sensibles de CYP3A o con sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico.

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

Sustratos de P-gp

Los estudios *in vitro* indicaron que Lumacافتor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Además, en un estudio clínico con Ivacافتor en monoterapia se demostró que Ivacافتor es un inhibidor débil de P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de Lumacافتor/Ivacافتor con sustratos de P-gp (por ejemplo, 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 Lumacافتor 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 Ivacافتor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, el uso concomitante de Lumacافتor/Ivacافتor 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 Lumacافتor/Ivacافتor de interactuar con los transportadores
Los experimentos *in vitro* muestran que Lumacافتor es un sustrato PRCM. La administración conjunta de Lumacافتor/Ivacافتor con medicamentos que inhiben la PRCM puede aumentar la concentración plasmática de Lumacافتor. Lumacافتor inhibe el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3. Lumacافتor e Ivacافتor son inhibidores de la PRCM. La administración conjunta de Lumacافتor/Ivacافتor con medicamentos que son sustratos del transporte mediado por OAT1/3 y PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos. Lumacافتor e Ivacافتor no son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3 ni del transportador de cationes orgánicos (OCT) 1 y 2. Ivacافتor no es un inhibidor de OAT1 y OAT3.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas
En la **Tabla 5** se muestra el efecto establecido o previsto de Lumacافتor/Ivacافتor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en Lumacافتor/Ivacافتor. La información recogida en esta tabla procede mayoritariamente de estudios *in vitro*. Las recomendaciones facilitadas en "Comentario clínico" en la **Tabla 5** 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 5: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de Lumacافتor/Ivacافتor con otros medicamentos

Clase del medicamento concomitante Nombre del principio activo	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.
feoxfenadina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ feoxfenadina Debido a la posible inducción o inhibición de la P- gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de feoxfenadina para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede alterar la exposición de feoxfenadina.
Antibióticos: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina, telitromicina ↓ claritromicina, telitromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	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. 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.
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina ↓ eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de LUM/IVA cuando se administra junto con eritromicina. Se debe considerar un antibiótico alternativo a eritromicina, como azitromicina. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de claritromicina y telitromicina, 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 Ivacافتor 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 intercurrentes 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.
Antiinflamatorios: 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	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.
	↓ rifabutina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	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 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 Pgp	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.

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

Uso en poblaciones especiales
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 **Interacción con otros medicamentos** para consultar las interacciones con los inmunosupresores).
Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.
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**).
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

farmacocinético 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 IC_{50} de 5,5 μ M, en comparación con la C_{max} (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 (C_{max} 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 7 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 7 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 y de las exposiciones del día 17 de gestación en el estudio piloto de desarrollo embrionfetal 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 y 5 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 100 mg/kg/día en el estudio de toxicidad con dosis repetidas durante 6 meses y de las exposiciones del día 17 de gestación en el estudio de desarrollo embrionfetal 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Ivacaftor, uno de los activos del medicamento, 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.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos el 0,5% de los pacientes incluyeron eventos hepatobiliares, por ejemplo, aumento de las aminotransferasas, hepatitis colestásica y encefalopatía hepática.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas identificadas en los estudios Fase III, controlados con placebo y de 24 semanas de duración (estudios 1 y 2) en los pacientes de 12 o más años y en un estudio controlado con placebo y de 24 semanas de duración (estudio 7) en pacientes de 6 a 11 años de edad homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* se presentan en la **Tabla 6** y se enumeran conforme al sistema de clasificación de órganos, la frecuencia y las reacciones adversas. También se incluyen en la **Tabla 6** las reacciones adversas observadas con Ivacaftor en monoterapia. Las reacciones adversas se enumeran conforme a la convención MedDRA 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).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis*
	Frecuentes	Infeción de las vías respiratorias altas, rinitis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión arterial
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea*, mareos*
	Poco frecuentes	Encefalopatía hepática†
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Otalgia*, molestia en el oído*, acúfenos*, hiperemia de la membrana timpánica*, trastorno vestibular*
	Poco frecuentes	Taponamiento del oído*
Trastornos respiratorios, Torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal*, disnea, tos productiva, expectoración aumentada
	Frecuentes	Respiración anómala, dolor bucofaringeo, congestión de los senos paranasales*, rinorrea, eritema faríngeo*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal*, dolor abdominal alto, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Flatulencia, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de las aminotransferasas
	Poco frecuentes	Hepatitis colestásica‡
Trastornos de la piel y del Tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Menstruación irregular, dismenorrea, metrorragia, bulto en la mama*
	Poco frecuentes	Menorragia, amenorrea, polimenorrea, inflamación de la mama*, ginecomastia*, trastorno del pezón*, dolor de pezón*, oligomenorrea
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Bacterias en el esputo*
	Frecuentes	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre
	Poco frecuentes	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 paciente de 738
‡ 2 pacientes de 738

Población pediátrica
Se evaluaron los datos de seguridad de 161 pacientes pediátricos de 6 a 11 años (estudios 6 y 7) y de 194 pacientes pediátricos de 12 a 17 años con FQ homocigotos para la mutación *F508del* y que fueron tratados con Lumacaftor/Ivacaftor en los estudios clínicos. En los estudios 1 y 2 participaron pacientes de 12 a 17 años. El perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos es por lo general coherente con el de los pacientes adultos. En la **Tabla 6** se incluyen reacciones adversas adicionales del estudio 6.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas para pacientes de 6 a 11 años
Eventos hepatobiliares
Durante el estudio clínico Fase III, abierto y de 24 semanas de duración en 58 pacientes de 6 a 11 años (estudio 6), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 veces el LSN fue del 5,3%, 8,8% y 19,3%. Ningún paciente presentó niveles de bilirrubina total > 2 veces el LSN. La administración de Lumacaftor/Ivacaftor se mantuvo o se reanudó satisfactoriamente tras la interrupción en todos los pacientes con aumento de las aminotransferasas, excepto en un paciente que suspendió el tratamiento de forma permanente. Durante el estudio clínico Fase III, controlado con placebo y de 24 semanas de duración en 204 pacientes de 6 a 11 años (estudio 7), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 veces el LSN fue del 1,0 %, 4,9 % y 12,6 % en los pacientes tratados con Lumacaftor/Ivacaftor, y del 2,0%, 3,0% y 7,9% en los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente presentó niveles de bilirrubina total > 2 veces el LSN. Dos pacientes del grupo de Lumacaftor/Ivacaftor y dos pacientes del grupo de placebo suspendieron el tratamiento de forma permanente debido al aumento de las aminotransferasas.

Eventos respiratorios
Durante el estudio clínico Fase III, abierto y de 24 semanas de duración (estudio 6) en 58 pacientes de 6 a 11 años (el ppVEF1 medio basal fue de 91,4), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 6,9% (4/58). Durante el estudio clínico Fase III, controlado con placebo y de 24 semanas de duración (estudio 7) en pacientes de 6 a 11 años (el ppVEF1 medio basal fue de 89,8), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 18,4% en los pacientes tratados con Lumacaftor/Ivacaftor y del 12,9% en los pacientes tratados con placebo. Se observó un descenso del ppVEF1 al inicio del tratamiento durante las evaluaciones de espirometría seriadas tras la administración. El cambio absoluto desde antes de la administración hasta 4-6 horas después de la administración fue de -7,7 el día 1 y de -1,3 el día 15 en los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor. El descenso observado tras la administración había remitido para la semana 16.

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 período de dosis supratrapéuticas en comparación con el período 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 Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

PRESENTACIÓN
LUMIVA® PEDIÁTRICO/Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg: Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

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.º: 59.035
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Elaborado en: Santa Rosa N° 3676, Localidad de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.