



LUCAFTOR®

LUMACACTOR 200 mg

IVACACTOR 125 mg



Venta bajo receta profesional	Comprimidos recubiertos
MEDICAMENTO CON VIGILANCIA ADICIONAL	Via oral
Industria argentina	

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de LUCAFTOR® contiene:	
Lumacaftor.....	200 mg
Ivacaftor.....	125 mg
Excipientes.....	c.s.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Los comprimidos de LUCAFTOR® están indicados para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años de edad y mayores homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir LUCAFTOR®. 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 para pacientes a partir de los 12 años es de 2 comprimidos de LUCAFTOR® cada 12 horas (800 mg de lumacaftor/500 de ivacaftor al día). Los pacientes pueden empezar a tomar cualquier día de la semana. LUCAFTOR® se debe tomar con alimentos que contengan grasas. Se debe tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas justo antes o justo después de la administración.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 6 horas, se debe tomar la dosis programada de LUCAFTOR® 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.

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 LUCAFTOR®. Sin embargo, cuando se inicie la administración de LUCAFTOR® en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis a un comprimido al día (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 periodo, se debe continuar con la dosis diaria recomendada. Si se interrumpe la administración de LUCAFTOR® durante más de una semana y posteriormente se reanuda cuando se estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de LUCAFTOR® a un comprimido al día (200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) durante la primera semana de reanudación del tratamiento. Tras este periodo, se debe continuar con la dosis diaria recomendada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de LUCAFTOR® en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Insuficiencia renal

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

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 reducción de la dosis.

No hay experiencia del uso de LUCAFTOR® 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 sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento, LUCAFTOR® se debe utilizar con precaución a una dosis reducida.

- Anticonceptivos (se utilizan para evitar el embarazo): anticonceptivos orales, inyectables e implantables así como parches anticonceptivos; pueden incluir etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos. No se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran con LUCAFTOR®
- Corticosteroides (se utilizan para tratar la inflamación): metilprednisolona, prednisona
- Inhibidores de la bomba de protones (se utilizan para tratar la enfermedad por reflujo ácido y las úlceras): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Hipoglucemiantes orales (se utilizan para tratar la diabetes tipo 2): repaglinida

Se han comunicado casos de falsos positivos en las pruebas de detección de tetrahidrocannabinol (THC, un componente activo en el cannabis) en orina en pacientes que reciben LUCAFTOR®. Su médico puede solicitar otra prueba para verificar los resultados.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar-se embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Puede que sea mejor, si es posible, evitar el uso de LUCAFTOR® durante el embarazo y su médico le ayudará a tomar una decisión sobre lo mejor para usted y su hijo. Se desconoce si lumacaftor o ivacaftor se excretan en la leche materna. Si tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar LUCAFTOR®. Su médico decidirá si recomendarle dejar de dar el pecho o interrumpir el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

Se han notificado mareos en pacientes que recibieron ivacaftor, un componente de LUCAFTOR®, lo que podría influir sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Si experimenta mareos, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que estos síntomas desaparezcan.

Cómo tomar LUCAFTOR®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis recomendada

La dosis recomendada para pacientes de 12 años de edad y mayores es de dos comprimidos por la mañana y dos comprimidos por la noche (cada 12 horas). Esto supone un total de cuatro comprimidos al día, que se deben tomar con alimentos que contengan grasas.

Puede comenzar a tomar LUCAFTOR® cualquier día de la semana.

Si tiene problemas moderados o graves con la función hepática, podrá ser necesario que su médico le reduzca la dosis de LUCAFTOR®, ya que su hígado no eliminará LUCAFTOR® de su cuerpo tan rápidamente como en las personas con la función hepática normal.

- Problemas de hígado moderados:** la dosis se puede reducir a dos comprimidos por la mañana y un comprimido por la noche.
- Problemas de hígado graves:** la dosis se puede reducir a un comprimido cada 12 horas.

Forma de administración

LUCAFTOR® se toma por vía oral. Trague los comprimidos enteros. No mastique, rompa ni disuelva los comprimidos.

Es importante **tomar LUCAFTOR® con alimentos que contengan grasas** para obtener los niveles adecuados del medicamento en el organismo. Se debe tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas justo antes o justo después de tomar LUCAFTOR®. Las comidas y los aperitivos recomendados en las directrices de la FQ o las comidas recomendadas en las directrices nutricionales estándar contienen cantidades adecuadas de grasas. Ejemplos de comidas o aperitivos que contienen grasas son las preparadas con mantequilla o aceites o las que contienen huevos. Ejemplos de otros alimentos que contienen grasas son:

- Queso, leche entera, productos lácteos de leche entera
- Carnes, pescado azul
- Aguacate, hultus (puré de garbanzos), productos a base de soja (tofu)
- Barritas o bebidas nutricionales

Si toma más LUCAFTOR® del que debe

Consulte a su médico o farmacéutico para que le aconsejen. Si puede, enséñeles el medicamento y este prospecto. Puede presentar efectos adversos.

Si olvidó tomar LUCAFTOR®

Tomese la dosis olvidada con alimentos que contengan grasas si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que tenía que haber tomado el comprimido. De lo contrario, espere hasta que le toque tomar la siguiente dosis de la forma habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con LUCAFTOR®

Debe seguir tomando el medicamento de la forma indicada por su médico incluso si se encuentra bien. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Los efectos adversos notificados con LUCAFTOR® e ivacaftor administrado solo (una de las sustancias activas de LUCAFTOR®) se enumeran a continuación y pueden ocurrir con el uso de LUCAFTOR®.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Qué es LUCAFTOR® y para qué se utiliza

LUCAFTOR® contiene dos principios activos: lumacaftor e ivacaftor. Es un medicamento que se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 12 años de edad y mayores que tienen un cambio específico (llamado mutación *F508del*) que afecta al gen de una proteína llamada regulador de la conducción transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), que desempeña un papel importante en la regulación del flujo del moco en los pulmones. Las personas con la mutación producirán una proteína CFTR anormal. Las células contienen dos copias del gen *CFTR*. LUCAFTOR® se utiliza en pacientes en quienes la mutación *F508del* afecta a las dos copias.

Lumacaftor e ivacaftor actúan juntos para mejorar la función de la proteína CFTR anormal. Lumacaftor aumenta la cantidad de CFTR disponible e ivacaftor ayuda a que la proteína anormal actúe de forma más normal.

Mientras esté tomando LUCAFTOR®, puede notar que respira mejor, que no se enferma tan a menudo y/o que le resulta más fácil ganar peso.

Qué necesita saber antes de empezar a tomar LUCAFTOR®

No tome LUCAFTOR®

- si es alérgico a los principios activos o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar LUCAFTOR®. LUCAFTOR® no debe utilizarse en pacientes **que no tengan dos copias de la mutación *F508del*** en el gen *CFTR*.

Consulte a su médico antes de tomar LUCAFTOR® si le han dicho que tiene enfermedad **hepática o renal**, ya que podrá ser necesario que su médico le ajuste la dosis de LUCAFTOR®.

Se han observado con frecuencia resultados anómalos en las pruebas del hígado de los análisis de sangre en algunas personas que toman LUCAFTOR®. Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrían indicar problemas de hígado:

- Dolor o molestia en la zona superior derecha del estómago (abdomen)
- Piel o blanco de los ojos de color amarillo
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Orina oscura
- Confusión

Su médico le hará análisis de sangre para comprobar cómo tiene el hígado antes y mientras esté tomando LUCAFTOR®, sobre todo durante el primer año.

Se han observado acontecimientos respiratorios como **dificultad respiratoria u opresión en el pecho** en pacientes al comienzo del tratamiento con LUCAFTOR®, especialmente en pacientes con deterioro de la función pulmonar. Si su función pulmonar está deteriorada, su médico puede realizarle un seguimiento estrecho cuando comience el tratamiento con LUCAFTOR®.

Se ha observado un **aumento de la tensión arterial** en algunos pacientes tratados con LUCAFTOR®. Su médico puede realizarle un seguimiento de la tensión arterial durante el tratamiento con LUCAFTOR®. En algunos niños y adolescentes tratados con lumacaftor e ivacaftor, o ivacaftor solo (uno de los componentes de LUCAFTOR®), se ha observado una **anomalía en el cristalino del ojo** (catarata) sin ningún efecto en la visión. Su médico le puede realizar algunas exploraciones en los ojos antes y durante el tratamiento con LUCAFTOR®. LUCAFTOR® no está recomendado en pacientes que se hayan sometido a **un trasplante de órganos**.

Niños menores de 6 años

Los comprimidos de LUCAFTOR® no se deben utilizar en niños menores de 6 años.

Otros medicamentos y LUCAFTOR®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En especial, consulte a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Antibióticos (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias), por ejemplo: telitromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, eritromicina
- Anticonvulsivantes (se utilizan para el tratamiento de las convulsiones [crisis epilépticas]), por ejemplo: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína
- Benzodiazepinas (se utilizan para el tratamiento de la ansiedad, insomnio, agitación, etc.), por ejemplo: midazolam, triazolam
- Antifúngicos (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos), por ejemplo: fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Inmunosupresores (se utilizan después de un trasplante de órganos), por ejemplo: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- Medicamentos a base de plantas, por ejemplo: Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)
- Antialérgicos (se utilizan para el tratamiento de las alergias y/o el asma), por ejemplo: montelukast, fexofenadina
- Antidepresivos (se utilizan para el tratamiento de la depresión), por ejemplo: citalopram, escitalopram, sertralina, bupropión
- Antiinflamatorios (se utilizan para el tratamiento de la inflamación), por ejemplo: ibuprofeno
- Antagonistas H2 (se utilizan para disminuir el ácido en el estómago), por ejemplo: ranitidina
- Glucósidos cardíacos (se utilizan para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardíaco anormal llamado fibrilación auricular), por ejemplo: digoxina
- Anticoagulantes (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre o que se hagan más grandes en la sangre y en los vasos sanguíneos), por ejemplo: warfarina, dabigatran

mujeres tratadas con lumacaftor/ivacaftor y del 1,7% en las mujeres tratadas con placebo. Estos acontecimientos menstruales 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%). 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 presión sanguínea

Durante los ensayos 1 y 2, 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 presión sanguínea 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.

Población pediátrica

Se evaluaron los datos de seguridad de 60 pacientes de 2 a 5 años, de 161 pacientes de 6 a 11 años (ensayos 6, 7 y 8) y de 194 pacientes 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 ensayos 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 4 se incluyen reacciones adversas adicionales del ensayo 6.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas para pacientes de 6 a 11 años de edad

Acontecimientos hepatobiliares

Durante el estudio clínico de fase 3, abierto y de 24 semanas de duración en 58 pacientes de 6 a 11 años de edad (ensayo 6), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >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 1 paciente que suspendió el tratamiento de forma permanente.

Durante el estudio clínico de fase 3, controlado con placebo y de 24 semanas de duración en 204 pacientes de 6 a 11 años de edad (ensayo 7), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >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.

Acontecimientos respiratorios

Durante el estudio clínico de fase 3, abierto y de 24 semanas de duración (ensayo 6) en 58 pacientes de 6 a 11 años de edad (el ppVEF1 medio basal fue de 91,4), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 6,9% (4/58).

Durante el estudio clínico de fase 3, controlado con placebo y de 24 semanas de duración (ensayo 7) en pacientes de 6 a 11 años de edad (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 de la función quística (CFTR, por sus siglas en inglés), que desempeña un papel seriadtas 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.

SOBREDOSES

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 supra-terapéuticas en comparación con el periodo de dosis terapéuticas fueron cefalea, exantema generalizado y aumento de las aminotransferasas.

Ante la eventualidad de una sobredosis/falta, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT), tel: 1722.

PRESENTACIÓN

LUCAFTOR®: envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30° C.

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Nomb. Producto: LUCAFTOR®	PROSPECTO
Cód. Interno: 320366-002	Pharmacode: 20366
Cód. EAN:	
Sustrato: OBRA 56 - 60 g	
Timbas CMYK:	1. Reflex. Blue C
Barñiz: NO	
Troquel: NO	Fto. Ab. 360 x 380 mm
Aprobación: 20/04/2021	Fto. Cerrado: 60 x 190 mm

O.T. 382



Al cuidado de la vida

Elaborado por Gador S.A., Bs. As., Argentina
Representante e importador Laboratorio Gador S.A. - N° 259
La Paz 2257 - Montevideo
Tel: 2401 6444* - Fax: 2401 1851
D.T. Quim. Farm. Christian Diaz
Reg. M.S.P. N° 45406 - Ley 15443

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Sustratos de CYP3A
Lumacaftor 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. Los anticonceptivos hormonales, incluidos los orales, inyectables, transdérmicos e implantables, no se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran junto con LUMACFTOR®.

Inductores potentes de CYP3A
Ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y de CYP3A5. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]).

Insuficiencia renal
Se recomienda precaución si se utiliza lumacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal.

Cataratas
Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con lumacaftor/ivacaftor e 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. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor.

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.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

En base a la exposición y a las dosis indicadas, se considera que el perfil de interacciones es el mismo para todas las concentraciones y formas farmacéuticas.

Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A e 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 ajustar la dosis. 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 (BCRP, por sus siglas en inglés). La administración conjunta de LUMACFTOR® con medicamentos que inhiben la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de lumacaftor. Lumacaftor inhibe el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y 3. Lumacaftor e ivacaftor son inhibidores de la BCRP. La administración conjunta de LUMACFTOR® con medicamentos que son sustratos del transporte mediado por OAT1/3 y BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos. Lumacaftor e ivacaftor no son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3 ni del transportador de cationes orgánicas (OCT) 1 y 2. Ivacaftor no es un inhibidor de OAT1 y OAT3.

3

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

En la Tabla 3 se muestra el establecimiento o previsto de lumacaftor/ivacaftor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en lumacaftor/ivacaftor. La información recogida en la Tabla 3 procede mayoritariamente de estudios *in vitro*. Las recomendaciones facilitadas en "Comentario clínico" en la Tabla 3 se basan en los estudios de interacciones medicamentosas, la relevancia clínica o las interacciones previstas dadas a las vías de eliminación. En primer lugar se enumeran las interacciones medicamentosas de mayor relevancia clínica.

Tabla 3: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de notificación para el uso de lumacaftor/ivacaftor 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 lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia.
lexofenadina	↔LUM, IVA ↑ o ↓ lexofenadina Debido a la posible inducción o inhibición de la Pgp	Puede ser necesario ajustar la dosis de lexofenadina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de lexofenadina.
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 lumacaftor/ivacaftor cuando se inicia el tratamiento con claritromicina o con telitromicina en pacientes que toman lumacaftor/ivacaftor. Se debe reducir la dosis de lumacaftor/ivacaftor a un comprimido al día durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman claritromicina o telitromicina. Se debe considerar un antibiótico alternativo, como azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor 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 ↓eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con eritromicina. Se debe considerar un antibiótico alternativo a eritromicina, como azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor 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 lumacaftor/ivacaftor 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 lumacaftor/ivacaftor cuando se inician estos antimicóticos en pacientes que toman lumacaftor/ivacaftor

4

	↓itraconazol, ketoconazol, voriconazol Debido a la inducción de CYP3A por LUM ↓posaconazol Debido a la inducción de UGT por LUM	Se debe reducir la dosis de lumacaftor/ivacaftor a un comprimido al día durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman estos antimicóticos. No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos antimicóticos. Los pacientes deben ser estrechamente controlados para detectar infecciones micóticas intercurrentes si dichos medicamentos son necesarios. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de estos antimicóticos, lo que puede reducir su eficacia.
fluconazol	↔LUM ↑IVA Debido a la inhibición de CYP3A por 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	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con fluconazol. Puede ser necesario aumentar la dosis de fluconazol para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor 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. Lumacaftor/ivacaftor 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 ↔rifampicina, rifapentina	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos antimicobacterianos. La exposición de ivacaftor se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor. Puede ser necesario aumentar la dosis de rifabutina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de rifabutina, lo que puede reducir su eficacia.
Benzodiazepinas: midazolam, triazolam	↔LUM, IVA ↓midazolam, triazolam Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estas benzodiazepinas. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá las exposiciones de midazolam y triazolam, lo que reducirá su eficacia.
Anticonceptivos hormonales: etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos	↓etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos 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 lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor 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 lumacaftor/ivacaftor con estos inmunosupresores. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de estos inmunosupresores, lo que puede reducir la eficacia de los mismos. No se ha estudiado el uso de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con un trasplante de órganos.

5

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. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de estos inhibidores de la bomba de protones, lo que puede reducir su eficacia.
Fitolerapias: 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 lumacaftor/ivacaftor con la hierba de San Juan. La exposición de ivacaftor se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.
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. Lumacaftor/ivacaftor 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 lumacaftor/ivacaftor. Puede ser necesario ajustar la dosis de dabigatrán para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor 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 (INR) cuando se requiere la administración conjunta de warfarina con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede afectar a la exposición de warfarina.
Antidepresivos: 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. Lumacaftor/ivacaftor 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. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de bupropión, lo que puede reducir su eficacia.
Corticoesteroides sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔LUM, IVA ↓metilprednisolona, prednisona Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos corticoesteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia.
Antihistamínicos H: 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. Lumacaftor/ivacaftor 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. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de repaglinida, lo que puede reducir su eficacia.

6

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.

Falsos positivos en las pruebas de detección de THC en orina

Se han comunicado casos de falsos positivos en las pruebas de detección de tetrahidrocannabinol (THC) en orina en pacientes que reciben LUMACFTOR®. Se debe considerar un método de confirmación alternativo para verificar los resultados.

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 maternas tóxicas. 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de ivacaftor, uno de los componentes activos de LUMACFTOR®, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Ivacaftor puede producir mareos.

Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos mientras toman LUMACFTOR® que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 12 años de edad y mayores que recibieron lumacaftor/ivacaftor en los estudios de 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).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los estudios de fase 3, controlados con placebo y de 24 semanas de duración (ensayos 1 y 2) en pacientes de 12 años de edad y mayores, y en un estudio controlado con placebo y de 24 semanas de duración (ensayo 7) en pacientes de 6 a 11 años de edad homogocitos para la mutación F508del en el gen CFTR se presentan en la tabla 4 y se enumeran conforme al sistema de clasificación de órganos, la frecuencia y las reacciones adversas. También se incluyen en la tabla 4 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). Las reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos el 0,5% de los pacientes incluyeron acontecimientos hepatobiliares, p. ej., aumento de las aminotransferasas, hepatitis colestásica y encefalopatía hepática.

Tabla 4. 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	Nasofaringitis*
	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas, rinitis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea, mareos*
	Poco frecuentes	Encefalopatía hepática†
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Dolor de oído*, molestia en el oído*, acúfenos*, hiperemia de la membrana timpánica*, trastorno vestibular*
	Poco frecuentes	Taponamiento del oído*

7

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
	Muy frecuentes	Bacterias en el esputo*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la creatinifosfoquinasa 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 LUMACFTOR®) en 1 paciente de 738; † 2 pacientes de 738

Los datos de seguridad de 1029 pacientes de 12 años y mayores, homogocitos para la mutación F508del en el gen CFTR tratados con lumacaftor/ivacaftor durante un periodo adicional de hasta 96 semanas 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.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos hepatobiliares

Durante los ensayos 1 y 2, 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. 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.

Entre los 7 pacientes con cirrosis preexistente y/o hipertensión portal tratados con lumacaftor/ivacaftor en los estudios de 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 acontecimiento ocurrió en los 5 días siguientes al inicio del tratamiento y remitió tras interrumpir lumacaftor/ivacaftor.

Después de la comercialización, 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 lumacaftor/ivacaftor.

Acontecimientos respiratorios
Durante los ensayos 1 y 2, la incidencia de reacciones adversas respiratorias (p. ej., 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 un VEF1 menor antes del tratamiento. Aproximadamente las tres cuartas partes de los acontecimientos 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.

Durante un estudio clínico de fase IIIb abierto de 24 semanas de duración (ensayo 5) en 46 pacientes de 12 años de edad y mayores con enfermedad pulmonar avanzada (ppVEF1 menor del 65,2% en el subgrupo de 28 pacientes que comenzaron lumacaftor/ivacaftor a la dosis completa (2 comprimidos cada 12 horas), la incidencia fue del 71,4% y en los 18 pacientes que comenzaron lumacaftor/ivacaftor a una dosis reducida (1 comprimido cada 12 horas durante un periodo de hasta 2 semanas y posteriormente cambiaron a la dosis completa), la incidencia fue del 55,6%. De los pacientes que comenzaron lumacaftor/ivacaftor a la dosis completa, un paciente presentó un acontecimiento respiratorio grave, a tres pacientes se les redujo posteriormente la dosis y tres pacientes suspendieron el tratamiento. No se observó ningún acontecimiento respiratorio grave, ninguna reducción de la dosis ni ninguna suspensión del tratamiento en los pacientes que comenzaron el tratamiento a la mitad de la dosis.

Anomalías en la menstruación

Durante los ensayos 1 y 2, la incidencia de acontecimientos combinados de anomalías menstruales (amenorrea, dismenorrea, menorragia, menstruación irregular, metrorragia, oligomenorrea y polimenorrea) fue del 9,9% en las

8