



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-08053889-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2024-08053889-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LUMIVA PEDIÁTRICO / IVACAFTOR – LUMACAFTOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / IVACAFTOR 125 mg - LUMACAFTOR 100 mg; aprobada por Certificado N° 59035.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LUMIVA PEDIÁTRICO / IVACAFTOR – LUMACAFTOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / IVACAFTOR 125 mg - LUMACAFTOR 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-18594398-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-18594417-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59035, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-08053889-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

**LUMIVA PEDIÁTRICO**  
**LUMACAFITOR 100 mg/IVACAFITOR 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**  
**Vía de administración oral**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **LUMIVA PEDIÁTRICO** contiene: Lumacaftor 100 mg, Ivacaftor 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). Lumacaftor es un corrector de CFTR que actúa directamente en *F508del*-CFTR para mejorar su procesamiento y transporte celular, incrementando de este modo la cantidad de CFTR funcional en la superficie celular. Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR que facilita el aumento del transporte de cloruro al potenciar la probabilidad de apertura (activación) del canal de la proteína CFTR en la superficie celular. El efecto combinado de Lumacaftor e Ivacaftor es el aumento de la cantidad y de la función de *F508del*-CFTR en la superficie celular, que da lugar a un aumento del transporte de los iones de cloruro. No se conocen los mecanismos exactos por los que Lumacaftor mejora el procesamiento y el transporte celular de *F508del*-CFTR, e Ivacaftor potencia el *F508del*-CFTR.

**Propiedades farmacodinámicas**

**Efectos sobre el cloro en sudor**

Se evaluaron los cambios de cloruro en el sudor generado como respuesta a Lumacaftor/Ivacaftor 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 Lumacaftor/250 mg de Ivacaftor 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 Lumacaftor/Ivacaftor demostró una disminución estadísticamente significativa del cloruro 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 Lumacaftor/Ivacaftor. El porcentaje de pacientes con valores de frecuencia cardíaca <50 lpm en tratamiento fue del 11 % en los pacientes tratados con Lumacaftor/Ivacaftor, en comparación con el 4,9 % en los pacientes tratados con placebo.

### FARMACOCINÉTICA

La exposición (área bajo la curva [AUC]) de Lumacaftor es aproximadamente 2 veces mayor en los voluntarios adultos sanos que en los pacientes con FQ. La exposición de Ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Tras la administración dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de Lumacaftor e Ivacaftor en estado estacionario en los pacientes sanos se alcanzaron por lo general tras aproximadamente 7 días de tratamiento, con una proporción de acumulación de aproximadamente 1,9 para Lumacaftor. La exposición en estado estacionario de Ivacaftor es menor que la del día 1 debido al efecto inductor de Lumacaftor en CYP3A (ver **PRECAUCIONES- Interacción con otros medicamentos**).

Después de la administración oral de 400 mg de Lumacaftor cada 12 horas/250 mg de Ivacaftor cada 12 horas en estado posprandial, la media ( $\pm$ DE) en estado estacionario para el  $AUC_{0-12h}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  fueron de 198 (64,8) ng\*h/ml y de 25,0 (7,96) ng/ml para Lumacaftor, respectivamente, y de 3,66 (2,25) ng\*h/ml y de 0,602 (0,304) ng/ml para Ivacaftor, respectivamente. Después de la administración oral de 150 mg de Ivacaftor en monoterapia cada 12 horas en estado posprandial, las medias ( $\pm$ DE) en estado estacionario para el  $AUC_{0-12h}$  y la  $C_{m\acute{a}x}$  fueron de 9,08 (3,20) ng\*h/ml y de 1,12 (0,319) ng/ml, respectivamente.

#### Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de Lumacaftor, la exposición de Lumacaftor aumentó por lo general de forma proporcional a la dosis en el intervalo de 50 mg a 1000 mg cada 24 horas. La exposición de Lumacaftor aumentó aproximadamente 2,0 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso respecto de las condiciones de ayuno. La mediana (rango) del  $t_{m\acute{a}x}$  de Lumacaftor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0; 9,0) en estado posprandial.

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

#### Distribución

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

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

#### Biotransformación

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

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

#### Eliminación

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

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

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

***Pacientes con insuficiencia hepática***

Tras dosis múltiples de Lumacaftor/Ivacaftor durante 10 días, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron mayores exposiciones (el AUC<sub>0-12</sub> en aproximadamente el 50 % y la C<sub>máx</sub> en aproximadamente el 30 %) en comparación con los pacientes sanos pareados según los datos demográficos. Por lo tanto, la dosis de Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg se debe reducir a dos comprimidos por la mañana y a un comprimido por la noche (dosis diaria total de 600 mg de Lumacaftor/375 mg de Ivacaftor) en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A, puntuación 5 a 6) en la farmacocinética de Lumacaftor administrado en combinación con Ivacaftor, pero se espera que el aumento en la exposición no llegue al 50%. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

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

***Pacientes con insuficiencia renal***

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Lumacaftor/Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético de Lumacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de Lumacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 8,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina con el 0,18 % como compuesto original sin alterar). En un estudio farmacocinético de Ivacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de Ivacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 6,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina). El análisis de la farmacocinética poblacional del clearance frente al clearance de creatinina no muestra ninguna tendencia en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de Lumacaftor/Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, se recomienda precaución si se administra Lumacaftor/Ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal.

***Sexo***

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

Grupo de edad	Dosis	AUC <sub>ee</sub> (DE) media de Lumacaftor (µg/ml*h)	AUC <sub>ee</sub> (DE) media de Ivacaftor (µg/ml*h)
Pacientes de 6 a 11 años	Lumacaftor 200 mg/ Ivacaftor 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 Lumacaftor/ 125 mg de Ivacaftor cada 12 horas	400 mg de Lumacaftor/ 500 mg de Ivacaftor

**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.

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	<i>Para pacientes de 6 a 11 años</i> 400 mg de Lumacaftor + 500 mg de Ivacaftor
Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B)	2 comprimidos por la mañana + 1 comprimido por la noche (12 horas más tarde)	<i>Para pacientes de 6 a 11 años</i> 300 mg de Lumacaftor + 375 mg de Ivacaftor
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)	1 comprimido cada 12 horas (o una dosis menor)	<i>Para pacientes de 6 a 11 años</i> 200 mg de Lumacaftor + 250 mg de Ivacaftor (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  $\leq 30$  ml/min) o con enfermedad renal terminal.

##### 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 Lumacaftor/Ivacaftor 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 Lumacaftor/125 mg de Ivacaftor para pacientes de 6 a 11 años) durante la primera semana de tratamiento para tener en cuenta el efecto inductor de Lumacaftor en estado estacionario. Tras este período, se debe continuar con la dosis diaria recomendada.

Si se interrumpe la administración de **LUMIVA 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.

#### **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***

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

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

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

##### **Eventos respiratorios**

Los eventos respiratorios (por ejemplo, malestar torácico, disnea y respiración anómala) fueron frecuentes al comenzar el tratamiento con Lumacaftor/Ivacaftor. Se observaron eventos respiratorios graves con más frecuencia en pacientes con un porcentaje predicho de VEF<sub>1</sub> (ppVEF<sub>1</sub>) <40, que pueden dar lugar a la suspensión del medicamento. La experiencia clínica en pacientes con un porcentaje predicho de VEF<sub>1</sub> ppVEF<sub>1</sub> <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 VEF<sub>1</sub> en algunos pacientes tras iniciar el tratamiento con Lumacaftor/Ivacaftor. No existe ninguna experiencia de inicio del tratamiento con Lumacaftor/Ivacaftor 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 Lumacaftor/Ivacaftor. Se debe controlar periódicamente la tensión arterial a todos los pacientes durante el tratamiento.

##### **Pacientes con enfermedad hepática avanzada**

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

##### **Eventos hepatobiliares**

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

Dado que no se puede descartar una asociación entre Lumacaftor/Ivacaftor y daño hepático, se recomienda realizar las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con Lumacaftor/Ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año y anualmente a partir de entonces mientras dure el tratamiento. En los pacientes con antecedentes de aumentos de 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 Lumacaftor/Ivacaftor y hacer un seguimiento estrecho de las pruebas de laboratorio hasta que se normalicen los valores. Una vez que remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reiniciar la administración.

#### **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.

#### **Hipersensibilidad**

Se han notificado en la etapa de post comercialización reacciones de hipersensibilidad, que incluyen casos de angioedema y anafilaxia. En caso que se desarrollen signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe discontinuar el medicamento e instituir el tratamiento apropiado.

Se deben considerar los beneficios y riesgos para cada paciente individual a fin de determinar si reanudar el tratamiento.

#### **Hipersensibilidad**

Se han notificado en la etapa de postcomercialización reacciones de hipersensibilidad, que incluyen casos de angioedema y anafilaxia. En caso de que se desarrollen signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe discontinuar el medicamento e instituir el tratamiento apropiado.

Se deben considerar los beneficios y riesgos para cada paciente individual a fin de determinar si reanudar el tratamiento.

### **PRECAUCIONES**

#### **Interacciones con otros medicamentos**

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*

Ivacaftor 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 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 se 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. No se recomienda la administración conjunta con sustratos sensibles de CYP3A o con sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico.

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

**Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas**

En la **Tabla 5** se muestra el efecto establecido o previsto de Lumacaftor/Ivacaftor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en Lumacaftor/Ivacaftor. La información recogida en esta tabla procede mayoritariamente de estudios *in vitro*. Las recomendaciones facilitadas en “Comentario clínico” en la **Tabla 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 Lumacaftor/Ivacaftor con otros medicamentos**

Clase del medicamento concomitante Nombre del principio activo	Efecto	Comentario Clínico
<b>Medicamentos concomitantes de mayor relevancia clínica</b>		
<b>Antialérgicos:</b> montelukast	↔ LUM, IVA  ↓ montelukast Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de mostelukast. 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.
fexofenadina	↔ LUM, IVA	

	<p>↑ o ↓ fexofenadina Debido a la posible inducción o inhibición de la P- gp</p>	<p>Puede ser necesario ajustar la dosis de fexofenadina para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede alterar la exposición de fexofenadina.</p>
<p><b>Antibióticos:</b> claritromicina, telitromicina</p>	<p>↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina, telitromicina</p>	<p>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.</p>
	<p>↓ claritromicina, telitromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p>	<p>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.</p> <p>Se debe considerar un antibiótico alternativo, como azitromicina. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de claritromicina y telitromicina, lo que puede reducir su eficacia.</p>
<p>eritromicina</p>	<p>↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina</p>	<p>No se recomienda ajustar la dosis de LUM/IVA cuando se administra junto con eritromicina.</p>
	<p>↓ eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p>	<p>Se debe considerar un antibiótico alternativo a eritromicina, como azitromicina. LUM/IVA puede disminuir la exposición de eritromicina, lo que puede reducir su eficacia.</p>
<p><b>Anticonvulsivantes:</b> carbamazepina, fenobarbital, fenitoína</p>	<p>↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivantes</p>	
	<p>↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante de LUM/IVA con estos anticonvulsivantes. Las exposiciones de Ivacaftor y del anticonvulsivante pueden verse significativamente disminuidas, lo que puede reducir la eficacia de ambos principios activos.</p>
<p><b>Antimicóticos:</b> itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol</p>	<p>↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por estos antimicóticos</p>	<p>No se recomienda ajustar la dosis de LUM/IVA cuando se inician estos antimicóticos en pacientes que toman LUM/ IVA.</p>

	<p>↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p> <p>↓ posaconazol Debido a la inducción de UGT por LUM</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
fluconazol	<p>↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por fluconazol</p> <p>↓ 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</p>	<p>No se recomienda ajustar la dosis de LUM/IVA cuando se administra junto con fluconazol.</p> <p>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.</p>
<b>Antiinflamatorios:</b> ibuprofeno	<p>↔ LUM, IVA ↓ ibuprofeno Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM</p>	<p>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.</p>
<b>Antimicobacterianos:</b> rifabutina, rifampicina*, rifapentina	<p>↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por los antimicobacterianos</p> <p>↓ rifabutina Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p> <p>↔ rifampicina, rifapentina</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<b>Benzodiazepinas:</b>	↔ LUM, IVA	

midazolam, triazolam	↓ 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.
<b>Anticonceptivos hormonales:</b> 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.
<b>Inmunosupresores:</b> 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.
<b>Inhibidores de la bomba de protones:</b> 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.
<b>Fitoterapias:</b> 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.
<b>Otros medicamentos concomitantes clínicamente relevantes</b>		
<b>Antiarrítmicos:</b> 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.
<b>Anticoagulantes:</b> 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.
<b>Antidepresivos:</b> 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.
<b>Corticosteroides sistémicos:</b> 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.
<b>Antihistamínicos H2:</b> ranitidina	↔ LUM, IVA  ↑ o ↓ ranitidina Debido al potencial de inducción o inhibición de P-gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede alterar la exposición de ranitidina.
<b>Hipoglucemiantes orales:</b> 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.

#### **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.

#### **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  $\leq 100$  mg/kg/día.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

##### **Lumacaftor**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han realizado estudios específicos para evaluar el potencial fototóxico de Lumacaftor; sin embargo, la evaluación de los datos no clínicos y clínicos disponibles indica que no hay ningún riesgo fototóxico.

##### **Ivacaftor**

Únicamente se observaron reacciones en los estudios de dosis repetidas con exposiciones consideradas superiores (>25 veces, >45 veces y >35 veces en ratones, ratas y perros, respectivamente) a la máxima humana de Ivacaftor cuando se administró como Lumacaftor/Ivacaftor, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

#### **Farmacología de seguridad**

Ivacaftor produjo un efecto inhibidor dependiente de la concentración en las corrientes de cola de hERG (gen humano relacionado con el éter-a-go-go), con una  $CI_{15}$  de 5,5  $\mu$ M, en comparación con la  $C_{m\acute{a}x}$  (1,5  $\mu$ 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 ( $C_{m\acute{a}x}$  después de 365 días=36,2 a 47,6  $\mu$ 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 materno 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 embrionario 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  $\leq 100$  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 embrionario 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.

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 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 6. 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 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 bucofaríngeo, 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
Trastornos del sistema inmune:		Anafilaxia, angioedema <sup>a</sup>
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

<sup>a</sup> Experiencia postcomercialización

### **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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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  $\geq 5$  % en el período de dosis supraterapéuticas 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/LUMACAFITOR 100 mg/ IVACAFITOR 125 mg:** Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N °: 59.035**



**LUMIVA PEDIÁTRICO**  
**LUMACAFITOR 100 mg/IVACAFITOR 125 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

---

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, Santa Rosa N° 3676, Localidad de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-08053889 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.22 07:30:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.22 07:30:05 -03:00



**LUMIVA PEDIÁTRICO**  
**LUMACAF TOR 100 mg/IVACAF TOR 125 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

---

**LUMIVA PEDIÁTRICO**  
**LUMACAF TOR 100 mg/IVACAF TOR 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**

**Lea esta guía de *LUMIVA PEDIÁTRICO* detenidamente antes de empezar a utilizar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**1. ¿Qué es *LUMIVA PEDIÁTRICO* y para qué se utiliza?**

**LUMIVA PEDIÁTRICO** es un medicamento que se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 6 a 11 años que tienen un cambio específico (llamado mutación *F508del*) que afecta al gen de una proteína llamada regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística (*CFTR*). La proteína *CFTR* 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*. **LUMIVA PEDIÁTRICO** se utiliza en pacientes en quienes la mutación *F508del* afecta a las dos copias.

**LUMIVA PEDIÁTRICO** contiene dos principios activos, Lumacaftor e Ivacaftor, que 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 **LUMIVA PEDIÁTRICO**, puede notar que respira mejor, que no se enferma tan a menudo y/o que le resulta más fácil ganar peso.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *LUMIVA PEDIÁTRICO*?**

**No tome *LUMIVA PEDIÁTRICO*:**

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

**Advertencias y Precauciones**

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

Se han observado resultados anormales en las pruebas del hígado en los análisis de sangre en algunas personas que toman **LUMIVA PEDIÁTRICO**. Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrían indicar problemas hepáticos:

- Dolor o molestia en la zona superior derecha del abdomen
- Coloración amarillenta de la piel o la zona blanca de los ojos
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Orina oscura
- Confusión

Su médico le hará análisis de sangre para comprobar cómo está su hígado mientras esté tomando **LUMIVA PEDIÁTRICO**, sobre todo durante el primer año.

Se han observado acontecimientos respiratorios como dificultad respiratoria u opresión en el pecho al comienzo del tratamiento con **LUMIVA PEDIÁTRICO**, 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 **LUMIVA PEDIÁTRICO**.

Se ha observado un aumento de la tensión arterial en algunos pacientes tratados con **LUMIVA PEDIÁTRICO**. Su médico puede realizarle un seguimiento de la tensión arterial durante el tratamiento con **LUMIVA PEDIÁTRICO**.

En algunos niños y adolescentes tratados con **LUMIVA PEDIÁTRICO** e Ivacaftor solo (uno de los componentes de **LUMIVA PEDIÁTRICO**), 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 **LUMIVA PEDIÁTRICO**.

**LUMIVA PEDIÁTRICO** no debe utilizarse en pacientes que no tengan dos copias de la mutación *F508del* en el gen *CFTR*.

**LUMIVA PEDIÁTRICO** no está recomendado en pacientes que se hayan sometido a un trasplante de órganos.

#### **Niños menores de 6 años**

Este producto no es adecuado para niños menores de 6 años. Por lo tanto, **LUMIVA PEDIÁTRICO** no se debe utilizar en niños menores de 6 años.

#### **Toma de LUMIVA PEDIÁTRICO con otros medicamentos**

Informe a su médico 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 o crisis epilépticas), por ejemplo: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína
- **Benzodiazepinas** (se utilizan para el tratamiento de la ansiedad, insomnio, agitación), 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 H<sub>2</sub>** (se utilizan para disminuir el ácido en el estómago), por ejemplo: ranitidina
- **Glucósidos cardíacos** (se utilizan para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada y una arritmia llamada fibrilación auricular), por ejemplo: digoxina
- **Anticoagulantes** (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre en los vasos sanguíneos), por ejemplo: warfarina, dabigatrán
- **Anticonceptivos** (se utilizan para evitar el embarazo): anticonceptivos orales, inyectables, implantables o en parches; pueden incluir etinilestradiol, noretindrona y otros progestágenos. No

se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran con **LUMIVA PEDIÁTRICO**.

- **Corticoesteroides** (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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Puede que sea mejor, si es posible, evitar el uso de **LUMIVA PEDIÁTRICO** durante el embarazo, su médico le ayudará a tomar una decisión sobre lo mejor para usted y su hijo.

Se desconoce si **LUMIVA PEDIÁTRICO** se excreta en la leche materna. Si tiene previsto amamantar, consulte a su médico antes de tomar **LUMIVA PEDIÁTRICO**. Su médico decidirá si recomendarle dejar de amamantar o interrumpir el tratamiento con **LUMIVA PEDIÁTRICO** 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 **LUMIVA PEDIÁTRICO**. Si un niño sufre mareos mientras toma **LUMIVA PEDIÁTRICO**, se aconseja que no ande en bicicleta, ni haga nada que requiera una atención absoluta hasta que los síntomas desaparezcan.

### **3. ¿Cómo utilizar LUMIVA PEDIÁTRICO?**

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

#### **Dosis recomendada**

La dosis recomendada para pacientes de 6 a 11 años 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.

Edad	Comprimidos	Dosis
6 a 11 años	<b>LUMIVA PEDIÁTRICO</b> 100 mg/125 mg	2 comprimidos por la mañana 2 comprimidos por la noche

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

#### **Forma de administración**

Tome este medicamento por vía oral (boca). Trague los comprimidos enteros, no debe partarlos ni disolverlos. Puede comenzar a tomar **LUMIVA PEDIÁTRICO** cualquier día de la semana. Es importante tomar **LUMIVA PEDIÁTRICO** con alimentos que contengan grasa para obtener los niveles adecuados del medicamento en el organismo. Se debe tomar una comida o una colación que contenga grasas justo antes o justo después de tomar **LUMIVA PEDIÁTRICO**. Ejemplos de comidas o colaciones que contienen grasas son las preparadas con manteca o aceites, o las que contienen huevos. Ejemplos de otros alimentos que contienen grasas son: quesos, leche entera, productos lácteos de leche entera, carnes, pescado azul, palta, humus (puré de garbanzos), productos a base de soja (tofu), barritas o bebidas nutricionales.

**Si toma más LUMIVA PEDIÁTRICO del que debe**

Consulte a su médico para que le aconseje. Si puede, muéstrole el medicamento y esta guía. Puede presentar efectos adversos, incluidos los mencionados en el **ítem 4** a continuación.

**Si olvidó tomar LUMIVA PEDIÁTRICO**

Tome 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 LUMIVA PEDIÁTRICO**

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.

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de LUMIVA PEDIÁTRICO?**

Al igual que todos los medicamentos, **LUMIVA PEDIÁTRICO** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Los efectos adversos debidos a **LUMIVA PEDIÁTRICO** e Ivacaftor administrado solo (una de las sustancias activas de **LUMIVA PEDIÁTRICO**) se enumeran a continuación y pueden ocurrir con el uso de **LUMIVA PEDIÁTRICO**.

Los efectos adversos graves de **LUMIVA PEDIÁTRICO** incluyen aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en la sangre, daño hepático y deterioro de la enfermedad hepática grave preexistente. El deterioro del funcionamiento del hígado puede ser mortal. Estos efectos adversos graves son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Avisé a su médico de inmediato si experimenta algunos de los siguientes síntomas:

- Dolor o molestias en la parte superior derecha del abdomen
- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Confusión
- Orina de color oscuro

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Tos con expectoración
- Congestión nasal
- Dificultad respiratoria
- Dolor de cabeza
- Dolor de estómago (dolor abdominal)
- Diarrea
- Aumento de la cantidad de mucosidad
- Náuseas
- Resfrío común\*
- Mareos\*
- Cambios en el tipo de bacterias en la mucosidad\*

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Sensación de opresión de pecho
- Congestión de los senos paranasales\*

- Congestión o goteo nasal
- Infección en las vías respiratorias altas
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento de la garganta\*
- Erupción cutánea
- Flatulencias
- Vómitos
- Aumento de una enzima muscular en la sangre (creatinfosfoquinasa en sangre)
- Menstruaciones irregulares o dolor menstrual
- Dolor de oído, molestia en el oído\*
- Zumbidos en los oídos\*
- Enrojecimiento en el interior de los oídos\*
- Trastorno del oído interno (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- Bulto en la mama\*

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Alteraciones menstruales que incluyen ausencia de menstruaciones o menstruaciones infrecuentes, o sangrado menstrual más frecuente o más abundante
- Aumento de la tensión arterial
- Sensación de taponamiento de los oídos\*
- Inflamación de la mama\*
- Agrandamiento de las mamas\*
- Cambios o dolor en los pezones\*

\*Efectos adversos observados con Ivacaftor solo.

#### **Experiencia post comercialización**

Trastornos del sistema inmune: anafilaxia, angioedema

#### **Efectos adversos en niños**

Los efectos adversos observados en niños son similares a los observados en adultos y adolescentes.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta guía.

#### **5. Sobredosificación con LUMIVA PEDIÁTRICO**

No existe un antídoto específico para la sobredosis de **LUMIVA PEDIÁTRICO**.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **6. Conservación de LUMIVA PEDIÁTRICO**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.





**LUMIVA PEDIÁTRICO**  
**LUMACAF TOR 100 mg/IVACAF TOR 125 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

---

**7. Composición de LUMIVA PEDIÁTRICO**

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Lumacaftor y 125 mg de Ivacaftor.  
Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio y Opadry II Blue.

**8. Presentación de LUMIVA PEDIÁTRICO**

Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

***Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [fvq.argentina@tuteurgroup.com](mailto:fvq.argentina@tuteurgroup.com) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234***

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Programa de soporte a pacientes

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551 (Línea exclusiva para Argentina)

[www.tuteurgroup.com/puentes/](http://www.tuteurgroup.com/puentes/)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N° 59.035**

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

**Fecha de última revisión:**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-08053889 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.22 07:30:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.22 07:30:13 -03:00