



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-6684-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Agosto de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000141-18-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000141-18-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que de los referidos informes surge que el registro del IFA Ivacaftor no corresponde a un registro especial y continuará tramitándose en el marco del Artículo 3° del Decreto 150/92 otorgándole un certificado por 5 años.

Que el área técnica agrega que su aprobación estará condicionada a la realización por parte del laboratorio de un estudio observacional en nuestro país acorde a las medidas postautorización impuestas por la EMA para el producto Orkambi®, aprobado por expediente EX -2018-32364106-DGA#ANMAT.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y e

control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LUMIVA PEDIÁTRICO y nombre/s genérico/s IVACAFTOR - LUMACAFTOR, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 07/03/2019 15:54:35, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 07/03/2019 15:54:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 07/03/2019 15:54:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 07/03/2019 15:54:35 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION06.PDF / 0 - 06/08/2019 17:00:51 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION07.PDF / 0 - 06/08/2019 17:00:51 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION08.PDF / 0 - 06/08/2019 17:00:51 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION09.PDF / 0 - 06/08/2019 17:00:51 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION10.PDF / 0 - 06/08/2019 17:00:51 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá realizar un estudio observacional en nuestro país acorde a las medidas posautorización impuestas por la EMA para el producto Orkambi®, aprobado por expediente EX -2018-32364106-DGA#ANMAT.

ARTÍCULO 7º.- En caso de incumplimiento de las medidas dispuestas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

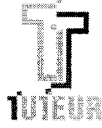
ARTÍCULO 9º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000141-18-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.08.20 13:31:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUI 337:5117564
Date: 2019.08.20 13:31:33 -03'00'



LUMIVA PEDIÁTRICO®
LUMACAFOR 100 mg/IVACAFOR 125 mg
Comprimidos recubiertos

LUMIVA PEDIÁTRICO®
LUMACAFOR 100 mg/IVACAFOR 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 (ver ítem 7).

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





LUMIVA PEDIÁTRICO®
LUMACAFTOR 100 mg/IVACAFTOR 125 mg
Comprimidos recubiertos

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 H₂** (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





LUMIVA PEDIÁTRICO®
LUMACAFTOR 100 mg/IVACAFTOR 125 mg
Comprimidos recubiertos

- **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	LUMIVA PEDIÁTRICO® 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 partírselos 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.

Página 3 de 6



Si toma más LUMIVA PEDIÁTRICO® del que debe

Consulte a su médico para que le aconseje. Si puede, muéstrele 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 presentan.

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).

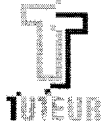
Avisé a su médico de inmediato si experimenta algunos de los siguientes síntomas:

- 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):



LUMIVA PEDIÁTRICO®
LUMACAFOR 100 mg/IVACAFOR 125 mg
Comprimidos recubiertos

- 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.

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. Información adicional de LUMIVA PEDIÁTRICO®

Composición de LUMIVA PEDIÁTRICO®

- Los principios activos son Lumacaftor e Ivacaftor. Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Lumacaftor y 125 mg de Ivacaftor.

- Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Polisorbato 80, Polivinilpirrolidona, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II White, Laca alumínica rojo allura (red 40).

Presentación de LUMIVA PEDIÁTRICO®

LUMIVA PEDIÁTRICO®, Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg: Envase conteniendo 112 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: infofvq@tuteur.com.aro llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> 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: Servicio de asistencia al paciente
Estamos para ayudarlo en su tratamiento
TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.
Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.
Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551
O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Bue


firma
Digital

CASTAGNA Edgardo Dario



CHIALE Carlos Alberto
301120120911113
ca Argentina.





LUMIVA PEDIÁTRICO®
LUMACAFTOR 100 mg/IVACAFTOR 125 mg
Comprimidos recubiertos

LUMIVA PEDIÁTRICO®
LUMACAFTOR 100 mg/IVACAFTOR 125 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **LUMIVA PEDIÁTRICO®** contiene: Lumacaftor 100 mg, Ivacaftor 125 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Polisorbato 80, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II White, Laca aluminica rojo allura (red 40).

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





LUMIVA PEDIÁTRICO®
LUMACAFTOR 100 mg/IVACAFTOR 125 mg
Comprimidos recubiertos

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_{máx} 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_{máx} 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_{máx} 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_{máx} 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 AUC₀₋₁₂ en aproximadamente el 50% y la C_{máx} 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Lumacaftor/Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético de Lumacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de Lumacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 8,6% de la radiactividad total se recuperó en la orina con el 0,18% como compuesto original sin alterar). En un estudio farmacocinético de Ivacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de Ivacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 6,6% de la radiactividad total se recuperó en la orina). El análisis de la farmacocinética poblacional del clearance frente al clearance de 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



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

Grupo de edad	Dosis	AUC _{ee} (DE) media de Lumacaftor (µg/ml*h)	AUC _{ee} (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. (ver **ADVERTENCIAS, REACCIONES ADVERSAS** y **FARMACOCINÉTICA**).

Para los ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ver **Tabla 4**.

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

Insuficiencia hepática	Ajuste de la dosis	Dosis diaria total
Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A)	No es necesario ajustar la dosis	Para pacientes de 6 a 11 años 400 mg de 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)	Para pacientes de 6 a 11 años 300 mg de Lumacaftor + 375 mg de Ivacaftor
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)	1 comprimido cada 12 horas (o una dosis menor)	Para pacientes de 6 a 11 años 200 mg de 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 ≤ 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ver **PRECAUCIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de los comprimidos en niños menores de 6 años.





LUMIVA PEDIÁTRICO®
LUMACAFTOR 100 mg/IVACAFTOR 125 mg
Comprimidos recubiertos

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 (ver **PRECAUCIONES- Interacción con otros medicamentos**).

Forma de administración

Vía oral. Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros (es decir, los pacientes no deben masticar, partir ni disolver los comprimidos). Los pacientes pueden empezar a tomar **LUMIVA PEDIÁTRICO®** cualquier día de la semana.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

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

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

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

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

Eventos respiratorios

Los eventos respiratorios (por ejemplo, malestar torácico, disnea y respiración anómala) fueron frecuentes al comenzar el tratamiento con Lumacaftor/Ivacaftor. Se observaron eventos respiratorios graves con más frecuencia en pacientes con un porcentaje predicho de VEF_1 (pp VEF_1) <40, que pueden dar lugar a la suspensión del medicamento. La experiencia clínica en pacientes con un porcentaje predicho de VEF_1 pp VEF_1 <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_1 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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Pacientes con enfermedad hepática avanzada

Los pacientes con FQ pueden presentar alteraciones en la función hepática, entre ellas enfermedad hepática avanzada. Se ha notificado un empeoramiento de la función hepática en algunos pacientes con FQ con enfermedad hepática avanzada tratados con Lumacaftor/Ivacaftor. 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. (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS** y **FARMACOCINÉTICA**).

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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS** y **FARMACOCINÉTICA**).

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes PEDIÁTRICOS tratados con 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 (ver **PRECAUCIONES- Datos preclínicos de seguridad**). Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes PEDIÁTRICOS que inician el tratamiento con Lumacaftor/Ivacaftor.

PRECAUCIONES

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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**).

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

Inductores de CYP3A

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
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 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 ↑ o ↓ fexofenadina Debido a la posible inducción o inhibición de la P- gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de fexofenadina para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede alterar la exposición de fexofenadina.
Antibióticos: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina, telitromicina ↓ claritromicina, telitromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de LUM/IVA cuando se inicia el tratamiento con claritromicina o con telitromicina en pacientes que toman LUM/IVA. Se debe reducir la dosis de LUM/IVA a un comprimido al día durante la primera semana de tratamiento con LUM/IVA en pacientes que toman claritromicina o telitromicina. Se debe considerar un antibiótico alternativo, como azitromicina. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de claritromicina y telitromicina, lo que puede reducir su eficacia.
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina ↓ eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de LUM/IVA cuando se administra junto con eritromicina. Se debe considerar un antibiótico alternativo a eritromicina, como azitromicina. LUM/IVA puede disminuir la exposición de eritromicina, lo que puede reducir su eficacia.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivantes ↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de LUM/IVA con estos anticonvulsivantes. Las exposiciones de Ivacaftor y del anticonvulsivante pueden

		verse significativamente disminuidas, lo que puede reducir la eficacia de ambos principios activos.
Antimicóticos: itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por estos antimicóticos	No se recomienda ajustar la dosis de LUM/IVA cuando se inician estos antimicóticos en pacientes que toman LUM/ IVA.
	↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se debe reducir la dosis de LUM/IVA a un comprimido al día durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el tratamiento con LUM/IVA en pacientes que toman estos antimicóticos.
	↓ posaconazol Debido a la inducción de UGT por LUM	No se recomienda el uso concomitante de LUM/IVA con estos antimicóticos. Los pacientes deben ser estrechamente controlados para detectar infecciones micóticas intercurrentes si dichos medicamentos son necesarios. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de estos antimicóticos, lo que puede reducir su eficacia.
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por fluconazol	No se recomienda ajustar la dosis de LUM/IVA cuando se administra junto con fluconazol.
	↓ fluconazol Debido a la inducción por LUM; fluconazol se elimina principalmente por excreción renal como medicamento sin alterar; sin embargo, se ha observado una disminución modesta en la exposición de fluconazol con inductores potentes	Puede ser necesario aumentar la dosis de fluconazol para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir la exposición de fluconazol, lo que puede reducir su eficacia.
Antiinflamatorios: ibuprofeno	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofeno Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de ibuprofeno para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir la exposición de ibuprofeno, lo que puede reducir su eficacia.
Antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por los antimicobacterianos	No se recomienda el uso concomitante de LUM/IVA con estos antimicobacterianos. La exposición de IVA se verá

	<p>↓ rifabutina Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p> <p>↔ rifampicina, rifapentina</p>	<p>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>
<p>Benzodiazepinas: midazolam, triazolam</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ midazolam, triazolam Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p>	<p>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.</p>
<p>Anticonceptivos hormonales: etinilestradiol, noretindrona y otros progestágenos</p>	<p>↓ etinilestradiol, noretindrona y otros progestágenos Debido a la inducción de CYP3A/UGT por LUM</p>	<p>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.</p>
<p>Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizados tras un trasplante de órganos)</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p>	<p>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.</p>
<p>Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM</p>	<p>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.</p>
<p>Fitoterapias: hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>↔ LUM</p> <p>↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por la hierba de San Juan</p>	<p>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.</p>
<p>Otros medicamentos concomitantes clínicamente relevantes</p>		

Antiarrítmicos: digoxina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ digoxina Debido a la posible inducción o inhibición de P-gp	Se debe controlar la concentración sérica de digoxina y se debe ajustar la dosis para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede afectar a la exposición de digoxina.
Anticoagulantes: dabigatrán	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ dabigatrán Debido a la posible inducción o inhibición de la P-gp	Se debe realizar un control clínico adecuado cuando se administra junto con LUM/IVA. Puede ser necesario ajustar la dosis de dabigatrán para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede alterar la exposición de dabigatrán.
warfarina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarina Debido a la posible inducción o inhibición de CYP2C9 por LUM	Se debe controlar el índice internacional normalizado (RIN) cuando se requiere la administración conjunta de warfarina con LUM/IVA. LUM/IVA puede afectar a la exposición de warfarina.
Antidepresivos: citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.
bupropión	↔ LUM, IVA ↓ bupropión Debido a la inducción de CYP2B6 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de bupropión para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir la exposición de bupropión, lo que puede reducir su eficacia.
Corticosteroides sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos corticosteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia.
Antihistamínicos H2: ranitidina	↔ LUM, IVA	



LUMIVA PEDIÁTRICO®
LUMACAFITOR 100 mg/IVACAFTOR 125 mg
Comprimidos recubiertos

	↑ o ↓ ranitidina Debido al potencial de inducción o inhibición de P-gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede alterar la exposición de ranitidina.
Hipoglucemiantes orales: repaglinida	↔ LUM, IVA ↓ repaglinida Debido a la inducción de CYP3A/2C8 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de repaglinida para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir la exposición de repaglinida, lo que puede reducir su eficacia.
↑ = aumentar, ↓ = reducir, ↔ = sin cambios; LUM = Lumacaftor; IVA = Ivacaftor. *Según los estudios clínicos de interacciones medicamentosas. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son las previstas.		

Uso en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Pacientes después de un trasplante de órganos

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Datos preclínicos de seguridad

Lumacaftor

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han realizado estudios específicos para



evaluar el potencial 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 inhibitor 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 μ M, en comparación con la $C_{m\acute{a}x}$ (1,5 μ M) de Ivacaftor a las dosis terapéuticas de Lumacaftor/Ivacaftor. Sin embargo, no se observó una prolongación del intervalo QT inducida por Ivacaftor en un estudio de telemetría en perros a dosis únicas de hasta 60 mg/kg, ni en las determinaciones del ECG de los estudios de dosis repetidas de hasta 1 año de duración al nivel de dosis de 60 mg/kg/día en perros ($C_{m\acute{a}x}$ después de 365 días=36,2 a 47,6 μ M). Ivacaftor produjo un aumento relacionado con la dosis, aunque transitorio, en los parámetros de la presión sanguínea en perros con dosis orales únicas de hasta 60 mg/kg. No se observaron cambios significativos en el intervalo QTc o en la presión sanguínea en un estudio clínico exhaustivo del intervalo QT que evaluó 600 mg de Lumacaftor una vez al día/250 mg de Ivacaftor cada 12 horas o 1000 mg de Lumacaftor una vez al día/450 mg de Ivacaftor cada 12 horas, lo que demuestra que estos hallazgos no clínicos no tienen relevancia en la práctica clínica.

Embarazo y fertilidad

Ivacaftor no resultó teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal a dosis que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 7 veces (exposiciones de Ivacaftor y metabolitos) y 46 veces la exposición de Ivacaftor en seres humanos con la dosis terapéutica de Lumacaftor/Ivacaftor, respectivamente. A dosis maternalmente tóxicas en ratas, Ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos; un aumento en la incidencia de variaciones en las costillas cervicales, costillas hipoplásicas y costillas onduladas; e irregularidades en el esternón, entre ellas, fusiones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Ivacaftor afectó negativamente a los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en las ratas macho y hembra con 200 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 11 y 7 veces, respectivamente, las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de Ivacaftor de Lumacaftor/Ivacaftor, en función de los AUC sumados de Ivacaftor y de sus metabolitos extrapolados de las exposiciones del día 90 con 150 mg/kg/día en el estudio de toxicidad con dosis repetidas durante 6 meses y de las exposiciones del día 17 de gestación en el estudio piloto de desarrollo 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 ≤ 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



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

ingesta de la leche materna antes del destete o en los estudios de toxicidad con dosis repetidas con Ivacaftor. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Lumacaftor e Ivacaftor

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ivacaftor, uno de los activos del medicamento, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Ivacaftor puede producir mareos (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los estudios Fase III, controlados con placebo y de 24 semanas de duración (estudios 1 y 2) en los pacientes de 12 o más años y en un estudio controlado con placebo y de 24 semanas de duración (estudio 7) en pacientes de 6 a 11 años de edad homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* se presentan en la **Tabla 6** y se enumeran conforme al sistema de clasificación de órganos, la frecuencia y las reacciones adversas. También se incluyen en la **Tabla 6** las reacciones adversas observadas con Ivacaftor en monoterapia. Las reacciones adversas se enumeran conforme a la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 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 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





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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Menstruación irregular, dismenorrea, metrorragia, bulto en la mama*
	Poco frecuentes	Menorragia, amenorrea, polimenorrea, inflamación de la mama*, ginecomastia*, trastorno del pezón*, dolor de pezón*, oligomenorrea
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Bacterias en el esputo*
	Frecuentes	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre
	Poco frecuentes	Aumento de la presión sanguínea

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

† 1 paciente de 738

‡ 2 pacientes de 738

Población pediátrica

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

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

Eventos hepatobiliares

Durante el estudio clínico Fase III, abierto y de 24 semanas de duración en 58 pacientes de 6 a 11 años (estudio 6), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALT o AST) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 5,3%, 8,8% y 19,3%. Ningún paciente presentó niveles de bilirrubina total >2 veces el LSN. La administración de Lumacaftor/Ivacaftor se mantuvo o se reanudó satisfactoriamente tras la interrupción en todos los pacientes con aumento de las aminotransferasas, excepto en un paciente que suspendió el tratamiento de forma permanente.

Durante el estudio clínico Fase III, controlado con placebo y de 24 semanas de duración en 204 pacientes de 6 a 11 años (estudio 7), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALT o AST) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 1,0%, 4,9% y 12,6% en los pacientes tratados con Lumacaftor/Ivacaftor, y del 2,0%, 3,0% y 7,9% en los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente presentó niveles de bilirrubina total >2 veces el LSN. Dos pacientes del grupo de Lumacaftor/Ivacaftor y dos pacientes del grupo de placebo suspendieron el tratamiento de forma permanente debido al aumento de las aminotransferasas.

Eventos respiratorios

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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



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

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

PRESENTACIÓN

LUMIVA PEDIÁTRICO®/Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg: Envase conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

**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°:

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: Santa Rosa N° 3676, Localidad de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





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

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO – BLÍSTER LUMIVA PEDIÁTRICO®

TUTEUR
LUMACAFITOR 100 mg / IVACAFITOR 125 mg

Lote:
Vencimiento:



CASTAGNA Edgardo Dario



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





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

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

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

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 112 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **LUMIVA PEDIÁTRICO®** contiene: Lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

LUMIVA PEDIÁTRICO® Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado a temperatura ambiente menor a 25°C.

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°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de



BUENOS AIRES, Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de B

firma Digital

CASTAGNA Edgardo Dario



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Argentina.

anmat

Argentina.





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

26 de agosto de 2019

DISPOSICIÓN N° 6684

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59035

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000141-18-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IVACAFTOR 125 mg - LUMACAFTOR 100 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

657642



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 20 DE AGOSTO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 6684

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59035

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LUMIVA PEDIÁTRICO

Nombre Genérico (IFA/s): IVACAFTOR - LUMACAFTOR

Concentración: 125 mg - 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

IVACAFTOR 125 mg - LUMACAFTOR 100 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 106,4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 62 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 18 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,7 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 80 12 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA 14,4 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 4,5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 5,4 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,4 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 2,7 mg CUBIERTA 1
TALCO 2 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED N° 40) 0,01228 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 16 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 112

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: R07AX30

Acción terapéutica: Otros productos para el sistema respiratorio.

Vía/s de administración: ORAL

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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000141-18-6



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

