



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-9645-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Noviembre de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000205-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000205-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.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 registrado en la República Argentina.

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 asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el 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 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.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 NYMPHA COMPLEX 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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.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 - 31/10/2022 14:24:18, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 31/10/2022 14:24:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 15/04/2019 16:01:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 15/04/2019 16:01:12 .

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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 31/10/2022 14:24:18 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- 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 8º.- Regístrese. Inscribese 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° 1-0047-2000-000205-19-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.11.29 15:53:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Proyecto de Rótulo Envase Secundario

Industria Argentina

Contenido: 112 comprimidos recubiertos.

NYMPHA COMPLEX IVACAFITOR 125 mg- LUMAFACITOR 200 mg

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada
Lote - Vencimiento

Vía de administración: Oral

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor 125 mg

Lumafactor 200 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Polisorbato 80, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, PEG 3000, Talco, Rojo Allura laca alumínica

Posología y modo empleo: Ver Prospecto Adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 25°C, en su estuche original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Director Técnico: Gabriel Saez

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Partido de Escobar – Provincia Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:



GUALDI Monica Susana
CUIL 27063636105



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Industria Argentina

NYMPHA COMPLEX

IVACAFITOR 125 mg – LUMACAFITOR 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo recata archivada

Vía de administración: oral

“Sírvese leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado). Recuerde que su médico le recetó este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica”, u otra condición de venta, según corresponda.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es NYMPHA COMPLEX y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar NYMPHA COMPLEX
3. ¿Cómo utilizar NYMPHA COMPLEX
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos ?
5. Sobredosificación con NYMPHA COMPLEX
6. Conservación de NYMPHA COMPLEX
7. Información adicional de NYMPHA COMPLEX

1. ¿Qué es IVACAFITOR-LUMACAFITOR y para qué se utiliza?

IVACAFITOR-LUMACAFITOR es un medicamento que se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 12 o más años de edad que tienen un cambio específico (mutación *F508del*) en el gen de una proteína llamada regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística (*CFTR*), que desempeña un papel importante en la regulación del flujo del moco en los pulmones. Las personas con la mutación producirán una proteína *CFTR* anormal. Las células contienen dos copias del gen *CFTR*. **IVACAFITOR-LUMACAFITOR** se utiliza en pacientes en quienes la mutación *F508del* afecta a las dos copias.

IVACAFITOR-LUMACAFITOR 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 mejorar su función. Mientras esté tomando **IVACAFITOR-LUMACAFITOR**, 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 IVACAFITOR-LUMACAFITOR?

No tome *IVACAFITOR-LUMACAFITOR*:

- si es alérgico a los principios activos o a algún otro componente de este medicamento (ver ítem 7).

Advertencias y Precauciones

Consúltelo a su médico si le han dicho que tiene enfermedad hepática o renal, ya que podrá ser necesario que su médico le ajuste la dosis de *IVACAFITOR-LUMACAFITOR*.

Se han observado resultados anormales en la función hepática en los análisis de sangre de algunas personas que toman *IVACAFITOR-LUMACAFITOR*. Consúltelo a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrían indicar problemas de hígado:

- Dolor o malestar en la zona superior derecha del estómago (abdomen)
- Coloración amarillenta en la piel o blanco 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 *IVACAFITOR-LUMACAFITOR*, sobre todo durante el primer año.

Se han observado eventos respiratorios como dificultad respiratoria u opresión en el pecho al comienzo del tratamiento con *IVACAFITOR-LUMACAFITOR*. Si su función pulmonar está deteriorada, su médico debe realizarle un seguimiento estrecho cuando comience el tratamiento con *IVACAFITOR-LUMACAFITOR*.

Se ha observado un aumento de la tensión arterial en algunos pacientes tratados con *IVACAFITOR-LUMACAFITOR*.

Su médico puede realizarle un seguimiento de la tensión arterial durante el tratamiento con *IVACAFITOR-LUMACAFITOR*.

En algunos niños y adolescentes tratados con Ivacaftor, un componente de *IVACAFITOR-LUMACAFITOR*, se ha observado alteraciones en el cristalino del ojo (catarata) sin ningún efecto en la visión.

Su médico puede realizarle algunas evaluaciones oftalmológicas antes y durante el tratamiento con *IVACAFITOR-LUMACAFITOR*.

IVACAFITOR-LUMACAFITOR no debe utilizarse en pacientes que no tengan dos copias de la mutación *F508del* en el gen *CFTR*.

IVACAFITOR-LUMACAFITOR no está recomendado en pacientes que se hayan sometido a un trasplante de órganos.

Niños

Teniendo en cuenta que la asociación está registrada en menores concentraciones para niños menores de 12 años, este producto no se encuentra indicado en niños menores de 12 años.

Toma de *IVACAFITOR-LUMACAFITOR* con otros medicamentos

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

En especial, consúltelo 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 la insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardíaco anormal llamado fibrilación auricular), por ejemplo: digoxina
- Anticoagulantes (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre), por ejemplo: warfarina, dabigatrán
- Anticonceptivos (se utilizan para evitar el embarazo): anticonceptivos hormonales orales, inyectables e implantables o parches; pueden incluir etinilestradiol, noretindrona y otros progestágenos. No se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran con **IVACAFTOR-LUMACAFTOR**.
- Corticoesteroides (se utilizan para tratar alergias, enfermedades con inflamación): metilprednisolona, prednisona
- Inhibidores de la bomba de protones (se utilizan para tratar la enfermedad por reflujo ácido y las úlceras del estómago): 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, consúltelo a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico le ayudará a tomar una decisión sobre lo mejor para usted y su hijo.

Se desconoce si **IVACAFTOR-LUMACAFTOR** se excretan en la leche materna. Si tiene previsto amamantar, consúltelo a su médico antes de tomar **IVACAFTOR-LUMACAFTOR**. Si está amamantando, su médico podría recomendarle dejar de amamantar o interrumpir el tratamiento con **IVACAFTOR-LUMACAFTOR** tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de **IVACAFTOR-LUMACAFTOR** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Se han notificado mareos en pacientes que recibieron Ivacaftor, un componente de **IVACAFITOR-LUMACAFITOR**, lo que podría influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si experimenta mareos, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que estos síntomas desaparezcan.

3. ¿Cómo utilizar **IVACAFITOR-LUMACAFITOR**?

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

Cómo tomar este medicamento

- Tome este medicamento por vía oral (boca), con alimentos que contengan grasas. Se debe tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas justo antes o justo después de tomar **IVACAFITOR-LUMACAFITOR**. Ejemplos de comidas que contienen grasas son quesos, leche entera, productos lácteos de leche entera, carnes, humus (puré de garbanzos), palta y frutos secos. Es importante tomar **IVACAFITOR-LUMACAFITOR** con alimentos que contienen grasas para obtener los niveles adecuados del medicamento en el organismo.

- Tome los comprimidos enteros, sin masticarlos ni partirlos.

Si toma más **IVACAFITOR-LUMACAFITOR del que debe**

Consúltelo a su médico inmediatamente. Si concurre a una guardia lleve el medicamento y esta guía. Puede presentar efectos adversos, incluidos los mencionados en el **Ítem 4** a continuación.

Si olvidó tomar **IVACAFITOR-LUMACAFITOR**

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 **IVACAFITOR-LUMACAFITOR**

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 **IVACAFITOR-LUMACAFITOR**?

Al igual que todos los medicamentos, **IVACAFITOR-LUMACAFITOR** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Los efectos adversos graves debidos a **IVACAFITOR-LUMACAFITOR** e Ivacaftor administrado solo (una sustancia activa de **IVACAFITOR-LUMACAFITOR**) se enumeran a continuación y pueden ocurrir con su uso.

Los efectos adversos graves de **IVACAFITOR-LUMACAFITOR** incluyen aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en la sangre, daño hepático y confusión relacionadas con el mal funcionamiento del hígado. Estos efectos adversos graves son poco frecuentes. Avise a su médico de inmediato si experimenta síntomas importantes como dolor o malestar en la parte superior derecha del estómago (zona abdominal), coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y orina de color oscuro.

Efectos adversos graves con **IVACAFITOR-LUMACAFITOR** o con Ivacaftor administrado solo (señalados con un asterisco):

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

- Dolor de cabeza*

- Dolor abdominal (dolor de estómago)*
- Congestión nasal*
- Resfrío común*
- Dificultad respiratoria
- Cambios en el tipo de bacterias en los mocos*
- Mareos*
- Náuseas
- Diarrea

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

- Sensación de opresión de pecho
- Congestión de los senos paranasales*
- Infección en las vías respiratorias altas
- Dolor de garganta
- Congestión nasal
- Flatulencia
- Erupción cutánea
- Vómitos
- Enrojecimiento de la garganta*
- Menstruaciones irregulares o dolor menstrual
- Dolor de oído, molestia en el oído*
- Zumbidos en los oídos*
- Enrojecimiento en el interior de los oídos*
- Bultos en las mamas*

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 abundante
- Aumento de la tensión arterial
- Taponamiento de los oídos*
- Inflamación de las mamas*
- Agrandamiento de las mamas*
- Cambios o dolor en los pezones*

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

5. Sobredosificación con *IVACAFTOR-LUMACAFTOR*

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 *IVACAFTOR-LUMACAFTOR*

- 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, inferior a 25°C, en su estuche original.

7. Información adicional de *IVACAFTOR-LUMACAFTOR*

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor 125 mg

Lumnacaftor 200 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 170,6 mg, Celulosa microcristalina, 100 mg, Croscarmelosa sódica 27 mg, Povidona K30 21,8 mg, Polisorbato 80 17 mg, Laurilsulfato de sodio 7 mg, Dióxido de silicio coloidal 6 mg, Estearato de magnesio 5,6 mg, Alcohol polivinílico 8 mg, Dióxido de titanio 5 mg, PEG 3000 4 mg, Talco 3 mg, Roja Allura laca alumínica 18,5 mcg

Presentación

IVACAFTOR-LUMACAFTOR/ Lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg: Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

Este folleto resume la información más importante de **IVACAFTOR-LUMACAFTOR**, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañado.

Ud. Puede tomar **IVACAFTOR-LUMACAFTOR** hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome **IVACAFTOR-LUMACAFTOR** luego de la fecha de vencimiento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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”.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25 °C, en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Director Técnico: Gabriel Saez

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Partido de Escobar – Provincia Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

Fecha de última revisión:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Industria Argentina

NYMPHA COMPLEX

IVACAFTOR 125 mg – LUMACAFTOR 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo recata archivada

Vía de administración: oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor 125 mg

Lumnacaftor 200 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 170,6 mg, Celulosa microcristalina, 100 mg, Croscarmelosa sódica 27 mg, Povidona K30 21,8 mg, Polisorbato 80 17 mg, Laurilsulfato de sodio 7 mg, Dióxido de silicio coloidal 6 mg, Estearato de magnesio 5,6 mg, Alcohol polivinílico 8 mg, Dióxido de titanio 5 mg, PEG 3000 4 mg, Talco 3 mg, Roja Allura laca alumínica 18,5 mcg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros productos para el sistema respiratorio.

Código ATC: R07AX30

INDICACIONES

IVACAFTOR-LUMACAFTOR está indicado para el tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística (FQ) de 12 o más años de edad homocigotos para la mutación *F508 del* 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 *F508 del gen* 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 *F508 del*-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 *F508 del*-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 *F508 del*-CFTR, e Ivacaftor potencia el *F508 del*-CFTR.

Propiedades farmacodinámicas

Efectos sobre el cloro en sudor:

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

Cambios en el VEF1:

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

Disminución de la frecuencia cardíaca

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

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 en estado estacionario para el AUC_{0-12h} y la C_{max} fueron de 198 (64,8) ng*h/ml y de 25,0 (7,96) ng/ml para Lumacaftor, respectivamente, y de 3,66 (2,25) ng*h/ml y de 0,602 (0,304) ng/ml para Ivacaftor,

respectivamente. Después de la administración oral de 150 mg de Ivacaftor en monoterapia cada 12 horas en estado posprandial, las medias en estado estacionario para el AUC_{0-12h} y la C_{max} fueron de 9,08 (3,20) ng*h/ml y de 1,12 (0,319) ng/ml, respectivamente.

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de Lumacaftor, la exposición de Lumacaftor aumento 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 aumento aproximadamente 2,0 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso respecto de las condiciones de ayuno. La mediana (rango) del T_{max} de Lumacaftor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0; 9,0) en estado posprandial.

Después de la administración oral de dosis múltiples de Ivacaftor en combinación con Lumacaftor, la exposición de Ivacaftor aumento 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 aumento aproximadamente 3 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso en voluntarios sanos. Por lo tanto, Lumacaftor/ Ivacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasa. La mediana (rango) del t_{max} de Ivacaftor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0-6,0) en estado posprandial.

Distribución

Aproximadamente el 99% de Lumacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina.

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 albumina. Después de la administración oral de 250 mg de Ivacaftor cada 12 horas en combinación con Lumacaftor, se calculó que los volúmenes de distribución aparentes típicos para los compartimentos central y periférico (CV) eran de 95,0 l (53,9%) y de 201 l (26,6%), respectivamente.

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Lumacaftor/ Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la Fibrosis Quística deben prescribir

IVACAFITOR-LUMACAFITOR. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado para confirmar la presencia de la mutación *F508del* en ambos alelos del gen *CFTR*.

Posología

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

IVACAFITOR-LUMACAFITOR se debe tomar junto con alimentos que contengan grasas (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Pacientes con Insuficiencia hepática

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

No hay experiencia del uso de **IVACAFITOR-LUMACAFITOR** 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, **IVACAFITOR-LUMACAFITOR** se debe utilizar con precaución a una dosis máxima diaria total de 400 mg de Lumacaftor/ 250 mg de Ivacaftor, administrada como un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche, o menos (ver **ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA**).

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

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

Si se interrumpe la administración de **IVACAFITOR-LUMACAFITOR** durante más de una semana y posteriormente se reinicia cuando se estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de **IVACAFITOR-LUMACAFITOR** a un comprimido al día

durante la primera semana de reanudación del tratamiento. Tras este periodo, se debe continuar con la dosis diaria recomendada (ver **PRECAUCIONES- Interacción con otros medicamentos**).

Pacientes con Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

Teniendo en cuenta que la asociación está registrada en menores concentraciones para niños menores de 12 años, este producto no se encuentra indicado en niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Pacientes con FQ heterocigotos para la mutación F508 del en el gen CFTR

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

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

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

Eventos respiratorios

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

Efecto en la presión sanguínea

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

Pacientes con enfermedad hepática avanzada

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

Acontecimientos hepatobiliares

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

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

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

Cataratas

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

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

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

Pacientes después de un trasplante de órganos

Lumacaftor/ Ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados

(Ver **PRECAUCIONES- Interacción con otros medicamentos** para consultar las interacciones con los inmunosupresores).

Interacción con otros medicamentos

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

Potencial de otros medicamentos de afectar a Lumacaftor/ Ivacaftor

Inhibidores de CYP3A

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

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

Si se interrumpe la administración de Lumacaftor/ Ivacaftor durante más de una semana, se debe reducir la dosis a un comprimido al día durante la primera semana de reanudación del tratamiento.

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

Inductores de CYP3A

La administración conjunta de Lumacaftor/ Ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, tuvo un efecto mínimo en la exposición de Lumacaftor, aunque disminuyó la exposición de Ivacaftor (AUC) en un 57%. Por lo tanto, no 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. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Se espera que el efecto neto del tratamiento con Lumacaftor/ Ivacaftor sea la inducción potente de CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de Lumacaftor/ Ivacaftor con sustratos de CYP3A puede disminuir la exposición de estos sustratos.

Sustratos de P-gp

Los estudios *in vitro* indicaron que Lumacaftor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Además, en un estudio clínico con Ivacaftor en monoterapia se demostró que Ivacaftor es un

inhibidor débil de P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de Lumacaftor/ Ivacaftor con sustratos de P-gp (p. ej., digoxina) puede alterar la exposición de estos sustratos.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

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

Potencial de Lumacaftor/ Ivacaftor de interactuar con los transportadores

Los experimentos *in vitro* muestran que Lumacaftor es un sustrato de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (PRCM). La administración conjunta de Lumacaftor/ Ivacaftor con medicamentos que inhiben la PRCM puede aumentar la concentración plasmática de Lumacaftor.

Lumacaftor inhibe el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3. Lumacaftor e Ivacaftor son inhibidores de la PRCM.

La administración conjunta de Lumacaftor/ Ivacaftor con medicamentos que son sustratos del transporte mediado por OAT1/3 y PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos.

Lumacaftor e Ivacaftor no son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3 ni del transportador de cationes orgánicos (OCT) 1 y 2. Ivacaftor no es un inhibidor de OAT1 y OAT3.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

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

Tabla 2: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de Lumacaftor/ Ivacaftor con otros medicamentos

Clase del medicamento concomitante Nombre del Medicamento	Efecto	Comentario Clínico
Medicamentos concomitantes de mayor relevancia clínica		
Antialérgicos: montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de montelukast. Se debe realizar un control clínico adecuado, que sea razonable, cuando se administra junto con LUM/ IVA. LUM/ IVA puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia.
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.

<p>eritromicina</p>	<p>↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina</p> <p>↓ eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p>	<p>No se recomienda ajustar la dosis de LUM/ IVA cuando se administra junto con eritromicina.</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>Anticonvulsivantes: 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>Antimicóticos: itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol</p>	<p>↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por estos antimicóticos</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>No se recomienda ajustar la dosis de LUM/ IVA cuando se inician estos antimicóticos en pacientes que toman LUM/ IVA.</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>

<p>fluconazol</p>	<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>
<p>Antiinflamatorios: ibuprofeno</p>	<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>
<p>Antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina*, rifapentina</p>	<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. 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 benzo diazepinas. 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 ↓ 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 ↓ 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 ↓ 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 la hierba de San Juan. La exposición de IVA se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de LUM/ IVA.</p>

Otros medicamentos concomitantes clínicamente relevantes		
Antiarrítmicos: digoxina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ digoxina Debido a la posible inducción o inhibición de P-gp	Se debe controlar la concentración sérica de digoxina y se debe ajustar la dosis para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede afectar a la exposición de digoxina.
Anticoagulantes: dabigatrán	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ dabigatrán Debido a la posible inducción o inhibición de la P-gp	Se debe realizar un control clínico adecuado cuando se administra junto con LUM/IVA. Puede ser necesario ajustar la dosis de dabigatrán para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede alterar la exposición de dabigatrán.
warfarina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarina Debido a la posible inducción o inhibición de CYP2C9 por LUM	Se debe controlar el índice internacional normalizado (RIN) cuando se requiere la administración conjunta de warfarina con LUM/IVA. LUM/IVA puede afectar a la exposición de warfarina.
Antidepresivos: citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina. Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.
bupropión	↔ LUM, IVA ↓ bupropión Debido a la inducción de CYP2B6 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de bupropión para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir la exposición de bupropión, lo que puede reducir su eficacia.
Corticosteroides sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos corticosteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir las exposiciones de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia.
Antihistamínicos H2: ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ ranitidina Debido al potencial de inducción o inhibición de P gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede alterar la exposición de ranitidina.
Hipoglucemiantes orales: repaglinida	↔ LUM, IVA ↓ repaglinida Debido a la inducción de CYP3A/2C8 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de repaglinida para obtener el efecto clínico deseado. LUM/IVA puede disminuir la exposición de repaglinida, lo que puede reducir su eficacia.

Nota: ↑ = aumentar, ↓ = reducir, ↔ = sin cambios; LUM = Lumacaftor; IVA = Ivacaftor.

*Según los estudios clínicos de interacciones medicamentosas. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son las previstas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

Lumacaftor no afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lumacaftor/ Ivacaftor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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

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

Datos preclínicos de seguridad

Lumacaftor

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

Ivacaftor

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

Farmacología de seguridad

Ivacaftor produjo un efecto inhibitor dependiente de la concentración en las corrientes de cola de hERG (gen humano), con una CI15 de 5,5 μ M, en comparación con la Cmax (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 (Cmax después de 365 días = 36,2 a 47,6 μ M). Ivacaftor produjo un aumento relacionado con la dosis, aunque transitorio, en los parámetros de la presión sanguínea en perros con dosis orales únicas de hasta 60 mg/kg. No se observaron cambios significativos en el intervalo QTc o en la presión sanguínea en un estudio clínico exhaustivo del intervalo QT que evaluó 600 mg de Lumacaftor una vez al día/250 mg de Ivacaftor cada 12 horas o 1000 mg de Lumacaftor una vez al día/450 mg de Ivacaftor cada 12 horas, lo que demuestra que estos hallazgos no clínicos no tienen relevancia en la práctica clínica.

Embarazo y fertilidad

Ivacaftor no resultó teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal a dosis que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 10 veces (exposiciones de Ivacaftor y metabolitos) y 46 veces la exposición de Ivacaftor en seres humanos con la dosis terapéutica de Lumacaftor/ Ivacaftor, respectivamente. A dosis maternalmente tóxicas en ratas, Ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos; un aumento en la incidencia de variaciones en las costillas cervicales, costillas hipoplásicas y costillas onduladas; e irregularidades en el esternon, entre ellas, fusiones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Ivacaftor afectó negativamente a los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en las ratas macho y hembra con 200 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 11 y 14 veces, respectivamente, las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de Ivacaftor de Lumacaftor/ Ivacaftor, en función de los AUC sumados de Ivacaftor y de sus metabolitos extrapolados de las exposiciones del día 90 con 150 mg/kg/día en el estudio de toxicidad con dosis repetidas durante 6 meses en esta especie) cuando las hembras recibieron las dosis antes y al principio de la gestación. No se observaron efectos en los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en los machos y las hembras con \leq 100 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 8 veces las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de Ivacaftor de Lumacaftor/ Ivacaftor, en función de los AUC sumados de Ivacaftor y de sus metabolitos extrapolados de las exposiciones del día 90 con 100 mg/kg/día en el estudio de toxicidad con dosis repetidas durante 6 meses en esta especie).

Desarrollo perinatal y posnatal

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

Animales jóvenes

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

Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Lumacaftor e Ivacaftor

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 12 o más años de edad que recibieron Lumacaftor/ Ivacaftor en los estudios Fase III controlados con placebo y agrupados fueron disnea (el 14,0% frente al 7,8% con placebo), diarrea (el 11,0% frente al 8,4% con placebo) y náuseas (el 10,2% frente al 7,6% con placebo).

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de 24 semanas de tratamiento con Lumacaftor/ Ivacaftor en los pacientes de 12 o más años de edad homocigotos para la mutación *F508 del* en el gen *CFTR* se presentan en la **Tabla 3** y se enumeran conforme al sistema de clasificación de órganos, la frecuencia y las reacciones adversas. También se incluyen en la **Tabla 3** las reacciones adversas observadas con Ivacaftor en monoterapia. Las reacciones adversas se enumeran conforme a la convención Med-DRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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 3. Reacciones adversas en pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor y en pacientes tratados con Ivacaftor en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Frecuentes	Nasofaringitis* Infección de las vías respiratorias altas, rinitis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión arterial
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Poco frecuentes	Cefalea*, mareos* Encefalopatía hepática ¹
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Poco frecuentes	Otalgia*, molestia en el oído*, acúfenos*, hiperemia de la membrana timpánica*, trastorno vestibular* Taponamiento del oído*
Trastornos respiratorios, Torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Frecuentes	Congestión nasal*, disnea Respiración anómala, dolor bucofaringeo, congestión de los senos paranasales*, rinorrea, eritema faríngeo*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes	Dolor abdominal*, diarrea, náuseas Flatulencia, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Poco frecuentes	Aumento de las aminotransferasas Hepatitis colestásica ²
Trastornos de la piel y del Tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema
Trastornos del aparato Reproductor y de la mama	Frecuentes Poco frecuentes	Menstruación irregular, dismenorrea, metrorragia, bulto en la mama* Menorragia, amenorrea, polimenorrea, inflamación de la mama*, ginecomastia*, trastorno del pezón*, dolor de pezón*, oligomenorrea
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Poco frecuentes	Bacterias en el esputo* 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 11 paciente de 738

² 2 pacientes de 738

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos hepatobiliares

Durante los estudios Fase III controlados con placebo de 24 semanas de duración, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) > 8, > 5 o > 3 veces el LSN fue del 0,8%, 2,0% y 5,2% en los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor y del 0,5%, 1,9% y 5,1% en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas asociadas a las aminotransferasas fue del 5,1% en los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor y del 4,6% en los pacientes tratados con placebo. Siete pacientes que recibieron Lumacaftor/ Ivacaftor presentaron reacciones adversas graves asociadas al hígado con aumento de las aminotransferasas, incluidos 3 casos de aumento

simultaneo de la bilirrubina total. Tras interrumpir la administración de Lumacaftor/ Ivacaftor, los resultados de las pruebas de la función hepática volvieron a los valores basales o mejoraron sustancialmente en todos los pacientes (ver **ADVERTENCIAS**).

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

Eventos respiratorios

Durante los estudios Fase III controlados con placebo de 24 semanas de duración, la incidencia de reacciones adversas respiratorias (por ejemplo, malestar torácico, disnea y respiración anómala) fue del 26,3% en los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor en comparación con el 17,0% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes con una VEF1 menor antes del tratamiento; el 29,6% y el 37,7% entre los pacientes con ppVEF1 < 70 y < 40, respectivamente, en comparación con el 21,0% y el 21,4% entre los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

Aproximadamente las tres cuartas partes de los eventos comenzaron durante la primera semana de tratamiento y en la mayoría de los pacientes remitieron sin interrumpir el tratamiento. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS**).

Alteraciones menstruales

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

Aumento de la tensión arterial

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

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

La proporción de pacientes que presento un valor de presión sanguínea sistólica > 140 mmHg o una presión sanguínea diastólica > 90 mmHg en al menos dos ocasiones fue del 3,4% y del 1,5% en los pacientes tratados con Lumacaftor/ Ivacaftor, respectivamente, en

comparación con el 1,6% y el 0,5% de los pacientes tratados con placebo (ver **ADVERTENCIAS**).

Población pediátrica

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Los acontecimientos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia de $\geq 5\%$ en el periodo de dosis supraterapéuticas en comparación con el periodo de dosis terapéuticas fueron cefalea, exantema generalizado y aumento de las aminotransferasas.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

IVACAFTOR-LUMACAFTOR/ Lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg: Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 25°C, en su estuche original.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25 °C, en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Director Técnico: Gabriel Saez

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Partido de Escobar – Provincia Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE PRIMARIO

Industria Argentina

Contenido: 112 comprimidos recubiertos.

NYMPHA COMPLEX
IVACAFITOR 125 mg- LUMAFACOR 200 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada
Lote - Vencimiento

Vía de administración: Oral

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor 125 mg

Lumafactor 200 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Polisorbato 80, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, PEG 3000 Talco, Rojo Allura laca aluminica

Posología y modo empleo: Ver Prospecto Adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.
Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25 °C, en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Director Técnico: Gabriel Saez

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Partido de Escobar – Provincia Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar



GUALDI Monica Susana
CUIL 27063636105



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



1 de diciembre de 2022

DISPOSICIÓN N° 9645**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59802****TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000205-19-1****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

IVACAFTOR 125 mg - LUMACAFTOR 200 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

672384



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

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





Buenos Aires, 01 DE DICIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 9645

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59802

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: MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 6935

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NYMPHA COMPLEX

Nombre Genérico (IFA/s): IVACAFTOR - LUMACAFTOR

Concentración: 125 mg - 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

IVACAFTOR 125 mg - LUMACAFTOR 200 mg

Excipiente (s)

DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 170,6 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 100 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 27 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 21,8 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 80 17 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 7 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,6 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 7,92 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,95 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3,96 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,97 mg CUBIERTA 1
COLORANTE ROJO ALLURA AC, LACA ALUMINICA (CI 16035:1) 0,2 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: 4 COMP. X BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 7 BLISTERS

14 BLISTERS

30 BLISTERS

Presentaciones: 28, 56, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 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



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

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: IVACAFTOR-LUMACAFTOR está indicado para el tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística (FQ) de 12 o más años de edad homocigotos para la mutación F508 del 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
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/71	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/71	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/71	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000205-19-1



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

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