Asociación a dosis fijas de un potenciador (ivacaftor) y un corrector (lumacaftor) del canal CFTR utilizado en pacientes con fibrosis quística (FQ) homocigotos para la mutación F508del.

USO CLÍNICO

- Tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años y mayores homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR (**A**).
- En pacientes de edad igual o superior a 2 años (autorizado en la Unión Europea) (**E:** *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribirlo. 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*.

Las formas farmacéuticas disponibles son: comprimidos recubiertos y granulado en sobres:

- Adolescentes (>12 años): 400 mg de lumacaftor y 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (dos comprimidos de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg cada 12 horas).
- Niños de 6 a 11 años: 200 mg de lumacaftor y 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (dos comprimidos de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg cada 12 horas).
- Niños de 2 a 5 años (**E:** *off-label*):
    - Peso >14 kg: 150 mg de lumacaftor y 188 mg de ivacaftor cada 12 horas (un sobre de granulado cada 12 horas).
    - Peso <14 kg: 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor cada 12 horas (un sobre de granulado cada 12 horas).

Administración:

Por vía oral. Su administración debe ir precedida o seguida inmediatamente de la ingesta de comida rica en grasas.

Dosis olvidadas: si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 6 horas, se debe tomar la dosis programada 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 de la ficha técnica.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática:

En el caso de los niños de 6 a 11 años, la dosis diaria total es como sigue:

- Insuficiencia hepática moderada: 300 mg lumacaftor/375 mg ivacaftor (2 comprimidos por la mañana y un único comprimido 12 horas después).
- Insuficiencia hepática grave: 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor (1 comprimido cada 12 horas) o una dosis menor, dependiendo de la evaluación de cada paciente.

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Se recomienda reducir la dosis diaria total en pacientes de 12 años y mayores con insuficiencia hepática moderada a 600 mg de lumacaftor/375 mg de ivacaftor, esto es, 2 comprimidos por la mañana y un único comprimido 12 horas después. En caso de insuficiencia hepática grave la dosis se debe reducir a un único comprimido (lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg) cada 12 horas o menos tras realizar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo.

Insuficiencia renal:

No se recomienda ajuste de dosis en sujetos con insuficiencia renal leve o moderada, pero sí una cuidadosa evaluación en sujetos con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min o en aquellos con enfermedad renal terminal.

EFECTOS SECUNDARIOS

Desde el punto de vista de seguridad, cabe destacar los siguientes puntos, incluidos en las recomendaciones de monitorización que se hacen en ficha técnica autorizada: la mayor parte de los efectos adversos comunicados en los dos ensayos pivotales en pacientes de 12 años y mayores afectan al aparato respiratorio y al gastrointestinal. El perfil de seguridad en los niños de 6 a 11 años es similar.

- **Sistema respiratorio:** al inicio del tratamiento se ha detectado que algunos pacientes pueden presentar una caída brusca de la función respiratoria y síntomas relacionados como la disnea pueden empeorar, hecho que se debe advertir al paciente y que deberán tener en cuenta los médicos prescriptores, particularmente en el caso de pacientes con función pulmonar deteriorada (ppFEV1 <40 %) en el momento del inicio del tratamiento en los cuales es recomendable una monitorización más frecuente. Este mismo patrón de caída del FEV1 posterior a la administración de la dosis de LUM/IVA se ha observado también en niños de 6 a 11 años, aunque aparentemente con menor sintomatología. Este hecho debe ser advertido a padres y cuidadores. Se desaconseja iniciar el tratamiento con lumacaftor-ivacaftor en presencia de situaciones agudas que obliguen a cambios del tratamiento de base o que den lugar a un agravamiento de la situación clínica del paciente.
- **Función hepática:** se debe evaluar las pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo. En pacientes con historia previa de alteración de las pruebas de función hepática se debería valorar hacer una monitorización más frecuente de la misma. Este puede ser el caso de los pacientes pediátricos en los que es más frecuente

una elevación moderada de transaminasas relacionada con las manifestaciones hepáticas de la FQ. El tratamiento se debe interrumpir en caso de elevaciones aisladas de ALT o AST > 5 × LSN o de ALT o AST > 3 × LSN junto con bilirrubina total > 2 × Una vez que los niveles se normalicen se puede reconsiderar reiniciar el tratamiento tras una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo de este.
- Entre las pacientes en edad fértil que usan contraceptivos hormonales y están recibiendo lumacaftor-ivacaftor la incidencia de trastornos menstruales es superior que entre aquellas que no los reciben. Dado que la eficacia de los contraceptivos hormonales puede verse comprometida se deben comentar con las pacientes métodos alternativos de contracepción.
- Se recomienda la monitorización periódica de la presión arterial.
- Cataratas: Se recomiendan exámenes oftalmológicos antes del inicio del tratamiento y durante el mismo en pacientes pediátricos, para evaluar la aparición de opacidades del cristalino o cataratas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La combinación de lumacaftor-ivacaftor presenta un número considerable de posibles interacciones con otros fármacos y sustancias. El efecto neto esperado de la combinación es una inducción del metabolismo a través del CYP3A. Se recomienda una lectura cuidadosa de la ficha técnica autorizada ya que existen interacciones con potencial relevancia clínica, así como recomendaciones que desaconsejan la administración concomitante de lumacaftor-ivacaftor con ciertos medicamentos.

- Entre las posibles interacciones clínicamente relevantes destaca la posible disminución en la eficacia de los contraceptivos hormonales que obliga a considerar métodos anticonceptivos alternativos.
- No es necesario ajustar la dosis cuando se inicie la administración de inhibidores de CYP3A en pacientes que estén tomando lumacaftor-ivacaftor. Sin embargo, cuando se inicie la administración de en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis a un comprimido al día (100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 6 a 11 años; 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 12 años y mayores) 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 lumacaftor-ivacaftor durante más de una semana y posteriormente se reanuda cuando se estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de lumacaftor-ivacaftor a un comprimido al día (100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 6 a 11 años; 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 12 años y mayores) durante la primera semana de reanudación del tratamiento. Tras este periodo, se debe continuar con la dosis diaria recomendada (ver ficha técnica).

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: consultar ficha técnica.

Conservación: no requiere medidas especiales de conservación.

Periodo de validez: consultar ficha técnica.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 23/07/2020]. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
- Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. Lancet Respir Med. 2013;1(2):158-63.
- Ficha técnica autorizada de Orkambi® [consultado el 09/03/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_en.pdf
- Informe público de evaluación (EPAR) de Orkambi® (extensión de la indicación a niños de 6 a 11 años de edad) [consultado el 31/01/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/orkambi-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- Informe público de evaluación (EPAR) de Orkambi® [consultado en julio de 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf
- Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J, *et al.* European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFPR) Annual Data Report 2016 [consultado el 09/03/2019]. Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/images/ECFSPR_Report2013_02.2016.pdf
- Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, *et al.* Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2017;5(7):557-567.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, *et al*. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015;373:220-231.

Fecha de actualización: julio de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).