República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1339-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Marzo de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000281-18-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000281-18-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.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 transcriptos 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 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.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 BA NP15-2017 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 LABORATORIOS BAGO S.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 24/01/2020 16:25:00, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 24/01/2020 16:25:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 24/01/2020 16:25:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 24/01/2020 16:25:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 24/01/2020 16:25:00.

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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 5°.- Establécese que la firma LABORATORIOS BAGO S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 01/04/2019 16:22:57 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 24/01/2020 16:25:00 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 24/01/2020 16:25:00 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION05.PDF / 0 - 24/01/2020 16:25:00 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000281-18-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.03.13 13:29:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.13 13:29:22 -03:00

```
GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080
```

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Ba np15 - 2017
Ivacaftor 125 mg
Lumacaftor 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

Este Medicamento es Libre de Gluten.
Lea toda esta información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente:

1. **QUÉ ES Ba np15-2017 Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
2. **QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR Ba np15-2017**
3. **CÓMO USAR Ba np15-2017**
4. **POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
5. **CONSERVACIÓN DE Ba np15-2017**
6. **CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES Ba np15-2017 Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Ba np15-2017 (Ivacaftor y Lumacaftor) es un medicamento que se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 12 años de edad y mayores que tienen un cambio específico (llamado mutación F508del) que afecta al gen que codifica una proteína llamada regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), que desempeña un papel importante en la regulación del flujo del moco en los pulmones. Las personas con la mutación producirán una proteína CFTR anormal. Las células contienen dos copias del gen CFTR. **Ba np15-2017** se utiliza en pacientes en quienes la mutación F508del afecta a las dos copias.
Ba np15-2017 es un comprimido que contiene dos principios activos, Ivacaftor y Lumacaftor. Estos dos componentes actúan juntos para mejorar la función de la proteína CFTR anormal. Lumacaftor aumenta la cantidad de CFTR disponible e Ivacaftor ayuda a que la proteína anormal actúe de forma más normal.

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

Mientras esté tomando **Ba np15-2017**, 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 USAR Ba np15-2017

No tome Ba np15-2017

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

Advertencias y precauciones

Ba np15-2017 no debe utilizarse en pacientes que no tengan dos copias de la mutación F508del en el gen CFTR.

Consulte a su médico antes de tomar **Ba np15-2017** si le han dicho que tiene enfermedad hepática o renal, ya que podrá ser necesario que su médico le ajuste la dosis de **Ba np15-2017**.

Se han observado resultados anómalos en las pruebas del hígado en los análisis de sangre de algunas personas que toman **Ba np15-2017**. Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrían indicar problemas de hígado: dolor o molestia en la zona superior derecha del estómago (abdomen), piel o blanco de los ojos de color amarillo, pérdida de apetito, náuseas o vómitos, orina oscura, confusión.

Su médico le hará análisis de sangre para comprobar cómo tiene el hígado antes y mientras esté tomando **Ba np15-2017**, sobre todo durante el primer año.

Se han observado trastornos respiratorios como dificultad respiratoria u opresión en el pecho en pacientes al comienzo del tratamiento con **Ba np15-2017**, especialmente en pacientes con deterioro de la función pulmonar. Si su función pulmonar está deteriorada, su médico le realizará un seguimiento estrecho cuando comience el tratamiento con **Ba np15-2017**.

Se ha observado un aumento de la presión arterial en algunos pacientes tratados con **Ba np15-2017.** Su médico puede disponer un seguimiento de la presión arterial durante el tratamiento con **Ba np15-2017**.

En algunos niños y adolescentes tratados con **Ba np15-2017** e Ivacaftor solo (uno de los componentes de **Ba np15-2017**), se ha observado una anomalía en el cristalino del ojo (catarata) sin ningún efecto en la visión. Su médico le puede realizar algunas exploraciones en los ojos antes y durante el tratamiento con **Ba np15-2017.**

Ba np15-2017 no está recomendado en pacientes que se hayan sometido a un trasplante de órganos.

Otros medicamentos y Ba np15-2017

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

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

- antibióticos (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias), por ej. telitromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, eritromicina.
- anticonvulsivantes (se utilizan para el tratamiento de las convulsiones o crisis epilépticas), por ej. fenobarbital, carbamazepina, fenitoína.
- benzodiazepinas (se utilizan para el tratamiento de la ansiedad, insomnio, agitación, etc.), por ej. midazolam, triazolam.
- antifúngicos (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos), por ej. fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol.
- inmunosupresores (se utilizan después de un trasplante de órganos), por ej. ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus.
- medicamentos a base de plantas, por ej. hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Bagó

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

• antialérgicos (se utilizan para el tratamiento de las alergias y/o el asma), por ej. montelukast, fexofenadina.
• antidepresivos (se utilizan para el tratamiento de la depresión), por ej. citalopram, escitalopram, sertralina, bupropión.
• antiinflamatorios (se utilizan para el tratamiento de la inflamación), por ej. ibuprofeno.
• antagonistas H2 (se utilizan para disminuir el ácido en el estómago), por ej. ranitidina.
• glucósidos cardiacos (se utilizan para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva leve o moderada y de una alteración del ritmo cardiaco normal llamada fibrilación auricular), por ej. digoxina.
• anticoagulantes (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre o que se hagan más grandes en la sangre y en los vasos sanguíneos), por ej. warfarina, dabigatrán.
• anticonceptivos (se utilizan para evitar el embarazo): anticonceptivos orales, inyectables e implantables así como parches anticonceptivos; pueden incluir etinilestradiol, noretindrona y otros progestágenos. No deben ser considerados un método anticonceptivo eficaz y fiable cuando se administran con **Ba np15-2017.**
• corticoesteroides (se utilizan para tratar la inflamación): metilprednisolona, prednisona.
• inhibidores de la bomba de protones (se utilizan para tratar la enfermedad por reflujo ácido del estómago y las úlceras del tubo digestivo superior): 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 quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Puede que sea mejor, si es posible, evitar el uso de **Ba np15-2017** durante el embarazo y su médico le ayudará a tomar una decisión sobre lo mejor para usted y su hijo.
Se desconoce si Ivacaftor o Lumacaftor se excretan en la leche materna. Si tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar **Ba np15-2017**. Su médico podrá recomendarle dejar de dar el pecho 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 de vehículos y uso de maquinarias

Se han notificado mareos en pacientes que recibieron Ivacaftor, un componente de **Ba np15-2017**, lo que podría influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinarias. Si experimenta mareos, no debe conducir vehículos ni utilizar máquinarias hasta que estos síntomas desaparezcan.

Información importante sobre los demás componentes de Ba np15-2017

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar **Ba np15-2017**.

3. CÓMO USAR Ba np15-2017

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.
En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.
La dosis recomendada para pacientes de 12 años de edad y mayores es de dos comprimidos recubiertos de **Ba np15-2017** por la mañana y dos comprimidos recubiertos por la noche (cada 12 horas). Esto supone un total de cuatro comprimidos recubiertos al día, que se deben tomar con alimentos que contengan grasas.
Si tiene problemas moderados o graves con la función hepática, podrá ser necesario que su médico le reduzca la dosis de **Ba np15-2017**, ya que su hígado no eliminará **Ba np15-2017** de su cuerpo tan rápidamente como en las personas con la función hepática normal. 3

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

Modo de administración
Ba np15-2017 se toma por vía oral. Trague los comprimidos recubiertos enteros, no los mastique, rompa ni disuelva.
Es importante tomar **Ba np15-2017** con alimentos que contengan grasas para obtener los niveles adecuados del medicamento en el organismo. Se debe tomar una comida o un alimento que contenga grasas justo antes o justo después de tomar **Ba np15-2017**. Ejemplos de comidas o alimentos que contienen grasas son las preparadas con manteca o aceites o las que contienen huevos. Ejemplos de otros alimentos que contienen grasas son: queso, leche entera, productos lácteos de leche entera, carnes, productos a base de soja (tofu), barritas o bebidas nutricionales.
Si olvidó tomar Ba np15-2017
Tómese 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 recubierto. 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 Ba np15-2017
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.
Si usted toma más Ba np15-2017 del que debiera
Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debieran de **Ba np15-2017**, contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Ba np15-2017** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información para el paciente, informe a su médico.
Los efectos adversos graves de **Ba np15-2017** incluyen aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en la sangre, daño hepático y empeoramiento de la enfermedad hepática grave preexistente. Estos dos últimos efectos adversos graves son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas). Avise a su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes síntomas: dolor o molestias 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 o vómitos, confusión, orina de color oscuro.
Los efectos adversos notificados con **Ba np15-2017** e Ivacaftor administrado solo (una de las sustancias activas de **Ba np15-2017**) se enumeran a continuación y pueden ocurrir con el uso de **Ba np15-2017**.
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Tos con flemas
- Congestión nasal y de la garganta
- Dificultad respiratoria
- Dolor de cabeza
- Dolor abdominal (dolor de estómago)

Bagó

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

- Diarrea
- Aumento de la cantidad de flemas
- Náuseas
- Resfriado común*
- Mareos*
- Cambios en el tipo de bacterias en los mocos*

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

- Opresión de pecho
- Trastorno en la respiración
- Congestión de los senos paranasales*
- Congestión o goteo nasal
- Infección en las vías respiratorias altas
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento de la garganta*
- Erupción en la piel
- Gases
- Vómitos
- Reglas (menstruaciones) irregulares o dolor menstrual
- Dolor de oído, molestia en el oído*
- Silbidos en los oídos*
- Enrojecimiento en el interior de los oídos*
- Trastorno del oído interno con sensación de mareo o de que todo da vueltas
- Bulto en la mama*
- Aumento en los análisis de sangre de las enzimas hepáticas (aminotranferasas)

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

- Reglas anómalas que incluyen ausencia de menstruaciones o menstruaciones infrecuentes, o sangrado menstrual más frecuente o más abundante
- Aumento de la presión arterial
- Taponamiento de los oídos*
- Inflamación de la mama*
- Agrandamiento de las mamas*
- Cambios o dolor en los pezones*
- Inflamación del hígado (hepatitis)

*Efectos adversos observados con Ivacaftor solo.

5. CONSERVACIÓN DE Ba np15-2017

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice **Ba np15-2017** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Ba np15-2017

Los principios activos de **Ba np15-2017** son Ivacaftor y Lumacaftor. Cada Comprimido Recubierto contiene: Ivacaftor 125 mg; Lumacaftor 200 mg. Los excipientes son: Laurilsulfato de Sodio; Lactosa; Povidona; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhídrido Silícico Coloidal; Copovidona; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Amaranto; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco.

Bagó

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

Aspecto del producto y contenido del envase
Los Comprimidos Recubiertos son de color violeta claro y se presentan en envases conteniendo 60 y 120 Comprimidos Recubiertos.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **BA NP15-2017** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo (Plan especial de Farmacovigilancia para garantizar el uso adecuado y seguro del producto).

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional o ante cualquier duda referida a la seguridad del producto comunicarse con Laboratorios Bagó–Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.

Información para el paciente autorizada por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Bagó

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

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

anmat

HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208

anmat

ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259

anmat

7

Bagó

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

PROYECTO DE PROSPECTO

Ba np15 - 2017
Ivacaftor 125 mg
Lumacaftor 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto contiene: Ivacaftor 125 mg; Lumacaftor 200 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio 10,00 mg; Lactosa 150,00 mg; Povidona 30,00 mg; Carboximetilcelulosa Reticulada 50,00 mg; Anhídrido Silícico Coloidal 6,50 mg; Copovidona 20,00 mg; Estearato de Magnesio 12,00 mg; Celulosa Microcristalina c.s.p. 1000,00 mg; Amaranto 0,167 mg; Alcohol Polivinílico 12,00 mg; Dióxido de Titanio 7,50 mg; Polietilenglicol 6,00 mg; Talco 4,50 mg.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para el sistema respiratorio.
Código ATC R07AX30.

INDICACIONES
Ba np15-2017 está indicado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años de edad y mayores, homocigotos para la mutación F508del en el gen que codifica la proteína reguladora de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación de FQ exacto y validado para confirmar la presencia de la mutación F508del en ambos alelos del gen CFTR.
La indicación aprobada queda supeditada a su verificación por estudios confirmatorios.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES
Acción farmacológica
Ba np15-2017 es una combinación de dos principios activos: Ivacaftor y Lumacaftor.
La proteína CFTR es un canal de cloruro que se encuentra presente en la superficie de las células epiteliales de múltiples órganos. La mutación F508del afecta a la proteína CFTR de múltiples formas, principalmente produciendo un defecto en el procesamiento y transporte celular que reduce la cantidad de CFTR en la superficie celular. La cantidad pequeña de F508del-CFTR que alcanza la superficie celular tiene una probabilidad baja de apertura del canal (apertura del canal defectuosa). Lumacaftor es un corrector de CFTR que actúa directamente en F508del-CFTR para mejorar su procesamiento y transporte celular, incrementando de este modo la cantidad de CFTR funcional en la superficie celular. Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR que facilita el aumento del transporte de cloruro al potenciar la probabilidad de apertura (activación) del canal de la proteína CFTR en la

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

superficie celular. El efecto combinado de Lumacaftor e Ivacaftor es el aumento de la cantidad y de la función de F508del-CFTR en la superficie celular, que da lugar a un aumento del transporte de los iones de cloruro. No se conocen los mecanismos exactos por los que Lumacaftor mejora el procesamiento y el transporte celular de F508del-CFTR e Ivacaftor potencia el F508del-CFTR.

Farmacocinética

Después de la administración oral de 250 mg de Ivacaftor cada 12 horas/400 mg de Lumacaftor cada 12 horas en estado posprandial, la media (±DE) en estado estacionario para el área bajo la curva (ABC) 0-12h y la concentración plasmática máxima (Cmáx), fueron de 3,66 (2,25) ngh/ml y de 0,602 (0,304) ng/ml para Ivacaftor, respectivamente y de 198 (64,8) ngh/ml y de 25,0 (7,96) ng/ml para Lumacaftor, respectivamente. Después de la administración oral de 150 mg de Ivacaftor en monoterapia cada 12 horas en estado posprandial, las medias (±DE) en estado estacionario para el ABC 0-12h y la Cmáx fueron de 9,08 (3,20) ngh/ml y de 1,12 (0,319) ng/ml, respectivamente.

El ABC de Lumacaftor es aproximadamente 2 veces mayor en los voluntarios adultos sanos que en los pacientes con FQ. La exposición de Ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Tras la administración dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de Lumacaftor e Ivacaftor en estado estacionario en los sujetos sanos se alcanzaron por lo general tras aproximadamente 7 días de tratamiento, con una proporción de acumulación de aproximadamente 1,9 para Lumacaftor. La exposición en estado estacionario de Ivacaftor es menor que la del día 1 debido al efecto inductor de Lumacaftor en CYP3A.

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de Ivacaftor en combinación con Lumacaftor, la exposición de Ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 150 mg cada 12 horas a 250 mg cada 12 horas. La exposición de Ivacaftor cuando se administró en combinación con Lumacaftor aumentó aproximadamente 3 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso en voluntarios sanos. Por lo tanto, Ivacaftor / Lumacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasa. La mediana (rango) del tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima (tmáx) de Ivacaftor es aproximadamente de 4,0 horas (rango de 2,0; 6,0) en estado posprandial.

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

Distribución

Aproximadamente el 99 % de Ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Después de la administración oral de 250 mg de Ivacaftor cada 12 horas en combinación con Lumacaftor, se calculó que los volúmenes de distribución aparentes típicos para los compartimentos central y periférico eran de 95 y 201 litros respectivamente.

Aproximadamente el 99 % de Lumacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Después de la administración oral de 400 mg cada 12 horas en pacientes con FQ en estado posprandial, se calculó que los volúmenes de distribución aparentes típicos para los compartimentos central y periférico eran de 23 y 33 litros respectivamente.

Bagó

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

Los estudios in vitro indican que Lumacaftor es un sustrato de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

Metabolismo

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.

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.

Eliminación

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 es insignificante. En los sujetos sanos, la vida media de Ivacaftor cuando se administra con Lumacaftor es aproximadamente de 9 horas. Se calculó que el aclaramiento aparente típico de Ivacaftor administrado en combinación con Lumacaftor era de 25,1 l/h en los pacientes con FQ.

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 es insignificante. La vida media terminal aparente es aproximadamente de 26 horas. Se calculó que el aclaramiento aparente típico, de Lumacaftor era de 2,38 l/h en los pacientes con FQ.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Ivacaftor / Lumacaftor en pacientes con insuficiencia renal. 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 (sólo el 6,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina). 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 (sólo el 8,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina con el 0,18 % como compuesto original sin alterar). En el análisis de la farmacocinética poblacional el *clearence* 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 Ivacaftor / Lumacaftor en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, se recomienda precaución si se administra Ivacaftor / Lumacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave (*clearence* de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal.

Insuficiencia hepática

Tras dosis múltiples de Ivacaftor / Lumacaftor durante 10 días, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron mayores exposiciones (el ABC 0-12 en aproximadamente el 50 % y la Cmáx en aproximadamente el 30 %) en comparación con los sujetos sanos pareados según los datos demográficos. Por lo tanto, la dosis de Ivacaftor / Lumacaftor se debe reducir a dos comprimidos recubiertos por la mañana y a un comprimido recubierto por la noche 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

Bagó

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

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, Ivacaftor / Lumacaftor se debe utilizar con precaución a una dosis máxima de un comprimido recubierto por la mañana y un comprimido recubierto por la noche, o menos, en pacientes con insuficiencia hepática grave tras evaluar los riesgos y los beneficios del tratamiento.
Género
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 Ivacaftor / Lumacaftor en función del sexo.
Pacientes de edad avanzada
No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Ivacaftor / Lumacaftor en pacientes de 65 años de edad o mayores.
Población pediátrica
Las exposiciones son similares entre la población adulta y la población pediátrica según los análisis farmacocinéticos poblacionales.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN
Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir **Ba np15-2017**.
La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja para niños mayores de 12 años y adultos: 2 comprimidos recubiertos de **Ba np15-2017** cada 12 horas (dosis diaria total de 500 mg de Ivacaftor y 800 mg de Lumacaftor).
Modo de administración
Ba np15-2017 se debe tomar con alimentos que contengan grasas, por ej. huevos, manteca, pizza con queso, productos lácteos enteros (como leche, queso y yogurt enteros), entre otros.
Dosis olvidadas
Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 6 horas, se debe tomar la dosis programada de **Ba np15-2017** 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.
Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución si se utiliza **Ba np15-2017** en pacientes con insuficiencia renal grave (*clearence* de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal.
Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), se recomienda una reducción de la dosis.
No hay experiencia del uso de **Ba np15-2017** en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), pero se espera que la exposición sea mayor que en los pacientes con

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

insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, tras evaluar los riesgos y los beneficios del tratamiento, **Ba np15-2017** se debe utilizar con precaución a una dosis reducida.
Se sugieren los siguientes ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

- Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B): 2 comprimidos recubiertos de **Ba np15-2017** por la mañana y 1 comprimido recubierto por la noche (12 horas más tarde).
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C): 1 comprimido recubierto de **Ba np15-2017** por la mañana y 1 comprimido recubierto por la noche (12 horas más tarde) o una dosis diaria reducida.

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 **Ba np15-2017**. Sin embargo, cuando se inicie la administración de **Ba np15-2017** en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis a un comprimido recubierto al día (dosis diaria total de 125 mg de Ivacaftor / 200 mg de Lumacaftor 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 período, se debe continuar con la dosis diaria recomendada. Si se interrumpe la administración de **Ba np15-2017** durante más de una semana y posteriormente se reanuda cuando se estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de **Ba np15-2017** a un comprimido recubierto al día durante la primera semana de reanudación del tratamiento. Tras este período, se debe continuar con la dosis diaria recomendada.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Pacientes con FQ heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR
Ivacaftor / Lumacaftor no es eficaz en pacientes con FQ con la mutación F508del en un alelo más el segundo alelo con una mutación previsible de originar una falta de producción de CFTR o que no responde a Ivacaftor in vitro.
Pacientes con FQ con una mutación de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR
No se ha estudiado Ivacaftor / Lumacaftor 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 Ivacaftor / Lumacaftor en estos pacientes.
Eventos respiratorios
Los acontecimientos respiratorios (por ej. molestia torácica, disnea y respiración anómala) fueron más frecuentes al comenzar el tratamiento con Ivacaftor / Lumacaftor. Se observaron acontecimientos respiratorios graves con más frecuencia en pacientes con un porcentaje predicho del Volumen Espiratorio Forzado en el primer minuto (VEF_1) <40, que pueden dar lugar a la suspensión del medicamento. La experiencia clínica en pacientes con un VEF_1 <40 es limitada, por lo que se recomienda un control adicional de estos pacientes durante el comienzo del tratamiento. Se ha observado también una reducción transitoria del VEF_1 en algunos pacientes tras iniciar el tratamiento con Ivacaftor / Lumacaftor. No existe ninguna experiencia de inicio del tratamiento con Ivacaftor / Lumacaftor en pacientes con una exacerbación pulmonar, por lo que no se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes que presenten una exacerbación pulmonar.

Bagó

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

Efecto en la presión arterial
Se ha observado un aumento de la presión arterial en algunos pacientes tratados con Ivacaftor / Lumacaftor. Se debe controlar periódicamente la presión arterial a todos los pacientes durante el tratamiento.
Pacientes con enfermedad hepática avanzada
Los pacientes con FQ pueden presentar anomalías en la función hepática, entre ellas enfermedad hepática avanzada. Se ha notificado un empeoramiento de la función hepática en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se han notificado casos de descompensación de la función hepática, incluido fallo hepático que da lugar a la muerte, en pacientes con FQ con cirrosis preexistente junto con hipertensión portal tratados con Ivacaftor / Lumacaftor. Ivacaftor / Lumacaftor se debe utilizar con precaución en los pacientes con enfermedad hepática avanzada y únicamente si los beneficios esperados superan los riesgos. Si se utiliza Ivacaftor / Lumacaftor en estos pacientes, se les debe controlar estrechamente tras el inicio del tratamiento y se les debe reducir la dosis.
Eventos relacionados con el hígado
Se han notificado aumentos de las aminotransferasas séricas en los pacientes con FQ tratados con Ivacaftor / Lumacaftor. En algunos casos, estos aumentos se han asociado a aumentos simultáneos de la bilirrubina sérica total.
Ya que no se puede descartar una asociación con la lesión hepática, se recomienda realizar las pruebas de la función hepática (alanina amino transferasa -ALAT-, aspartato amino transferasa -ASAT- y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con Ivacaftor / Lumacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. 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 Límite Superior Normal [LSN], o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con valores de bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración de Ivacaftor / Lumacaftor y hacer un seguimiento estrecho de las pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar la administración.
Insuficiencia renal
Se recomienda precaución si se utiliza Ivacaftor / Lumacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal.
Cataratas
Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con Ivacaftor / Lumacaftor e Ivacaftor en monoterapia. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticoesteroides y la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado a Ivacaftor. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con Ivacaftor / Lumacaftor.
Pacientes después de un trasplante de órganos
Ivacaftor / Lumacaftor 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.
Interacciones medicamentosas
Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A e Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Existe la posibilidad de que otros medicamentos

Bagó

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

afecten a Ivacaftor / Lumacaftor cuando se administran de forma concomitante, así como la posibilidad de que Ivacaftor / Lumacaftor afecte a otros medicamentos.

Potencial de otros medicamentos de afectar a Ivacaftor / Lumacaftor

Inhibidores de CYP3A

La administración conjunta de Ivacaftor / Lumacaftor 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 Ivacaftor / Lumacaftor. Sin embargo, cuando se inicie tratamiento con **Ba np15-2017** en pacientes que estén tomando potentes inhibidores de CYP3A, reducir la dosis de **Ba np15-2017** a 1 comprimido diario (dosis diaria total de 125 mg de Ivacaftor / 200 mg de Lumacaftor) durante la primera semana de tratamiento para tener en cuenta el efecto inductor en estado de equilibrio del Lumacaftor. Después de este período, continuar con la dosis diaria recomendada. Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A incluyen: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina.

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

Inductores de CYP3A

La administración conjunta de Ivacaftor / Lumacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, tuvo un efecto mínimo en la exposición de Lumacaftor, aunque disminuyó la exposición de Ivacaftor (ABC) en un 57 %. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de Ivacaftor / Lumacaftor con inductores potentes de CYP3A, tales como la rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e hierba de San Juan.

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

Potencial de Ivacaftor / Lumacaftor 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 Ivacaftor / Lumacaftor sea la inducción potente de CYP3A. La administración de **Ba np15-2017** puede disminuir la exposición sistémica a medicamentos que sean sustratos de CYP3A, lo que puede reducir el efecto terapéutico del medicamento. No se recomienda la coadministración de **Ba np15-2017** con sustratos sensibles de CYP3A (anticonceptivos orales como etinilestradiol, noretindrona y otros progestágenos) o sustratos de CYP3A con estrecho índice terapéutico tales como algunas benzodiacepinas (midazolam, triazolam) o inmunosupresores (ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus).

Sustratos de la P-glicoproteína (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 Ivacaftor / Lumacaftor con sustratos de P-gp (digoxina, fexofenadina) puede alterar la exposición de estos sustratos. Controlar la concentración sérica de digoxina y ajustar la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

Bagó

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

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 Ivacaftor / Lumacaftor puede alterar (es decir, aumentar o disminuir) la exposición de los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 (ibuprofeno), disminuir la exposición de los sustratos de CYP2C19 (antidepresivos como citalopram, escitalopram, sertralina) y disminuir considerablemente la exposición de los sustratos CYP2B6 (bupropion).

Potencial de Ivacaftor / Lumacaftor de interactuar con los transportadores

Los experimentos in vitro muestran que Lumacaftor es un sustrato de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). La administración conjunta de **Ba np15-2017** con medicamentos que inhiben la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de Lumacaftor. Lumacaftor inhibe el transportador de aniones orgánicos OAT1 y OAT3. Lumacaftor e Ivacaftor son inhibidores de la BCRP. La administración conjunta de **Ba np15-2017** con medicamentos que son sustratos del transporte mediado por OAT1, OAT3 y BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos. Lumacaftor e Ivacaftor no son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3 ni de los transportadores de cationes orgánicos OCT1 y OCT 2. Ivacaftor no es un inhibidor de OAT1 y OAT 3.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

En la Tabla 1 se muestra el efecto establecido o previsto de Ivacaftor / Lumacaftor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en Ivacaftor / Lumacaftor. La información recogida en la Tabla 1 procede mayoritariamente de estudios in vitro. Las recomendaciones facilitadas en "Comentario clínico" en la Tabla 1 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 1 : Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de Ivacaftor/Lumacaftor con otros medicamentos

Clase del medicamento concomitante: nombre del principio activo	Efecto	Comentario clínico
Medicamentos concomitantes de mayor relevancia clínica		
Antialérgicos montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de montelukast. Se debe realizar un control clínico adecuado, que sea razonable, cuando se administra junto con Ivacaftor / Lumacaftor. Ivacaftor / Lumacaftor puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia.
fexofenadina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ fexofenadina Debido a la posible inducción o	Puede ser necesario ajustar la dosis de

Bagó

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

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

Bagó

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

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

Bagó

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

Antimicobacterianos rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por los antimicobacterianos ↓ rifabutina Debido a la inducción de CYP3A por LUM ↔ rifampicina, rifapentina	No se recomienda el uso concomitante de Ivacaftor / Lumacaftor con estos antimicobacterianos. La exposición de Ivacaftor se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de Ivacaftor / Lumacaftor. Puede ser necesario aumentar la dosis de rifabutina para obtener el efecto clínico deseado. Ivacaftor / Lumacaftor puede disminuir la exposición de rifabutina, lo que puede reducir su eficacia.
Benzodiazepinas midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de Ivacaftor / Lumacaftor con estas benzodiazepinas. Ivacaftor / Lumacaftor disminuirá las exposiciones de midazolam y triazolam, lo que reducirá su eficacia.
Anticonceptivos hormonales etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos	↓ etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos Debido a la inducción de CYP3A/UGT por LUM	Los anticonceptivos hormonales, incluidos los orales, inyectables, transdérmicos e implantables, no se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran junto con Ivacaftor / Lumacaftor. Ivacaftor / Lumacaftor puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales, lo que puede reducir su eficacia.
Inmunosupresores ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizados tras un trasplante de órganos)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de Ivacaftor / Lumacaftor con estos inmunosupresores. Ivacaftor / Lumacaftor disminuirá la exposición de estos inmunosupresores, lo que puede reducir la eficacia de los mismos. No se ha estudiado el uso de Ivacaftor / Lumacaftor en pacientes con un trasplante de órganos.

Bagó

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

Inhibidores de la bomba de protones esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos inhibidores de la bomba de protones para obtener el efecto clínico deseado. Ivacaftor / Lumacaftor puede disminuir las exposiciones de estos inhibidores de la bomba de protones, lo que puede reducir su eficacia.
Fitoterapias hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por la hierba de San Juan	No se recomienda el uso concomitante de Ivacaftor / Lumacaftor con la hierba de San Juan. La exposición de Ivacaftor se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de Ivacaftor / Lumacaftor.
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. Ivacaftor / Lumacaftor 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 Ivacaftor / Lumacaftor. Puede ser necesario ajustar la dosis de dabigatrán para obtener el efecto clínico deseado. Ivacaftor / Lumacaftor 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 la Razón Internacional Normalizada (RIN) cuando se requiere la administración conjunta de warfarina con Ivacaftor / Lumacaftor. Ivacaftor / Lumacaftor 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. Ivacaftor / Lumacaftor puede disminuir las exposiciones de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.

Bagó

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

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. Ivacaftor / Lumacaftor puede disminuir la exposición de bupropión, lo que puede reducir su eficacia.
Corticoesteroides sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos corticoesteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. Ivacaftor / Lumacaftor puede disminuir las exposiciones de metilprednisolona y prednisolona, lo que puede reducir su eficacia.
Antihistamínicos H_2 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. Ivacaftor / Lumacaftor 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. Ivacaftor / Lumacaftor puede disminuir la exposición de repaglinida, lo que puede reducir su eficacia.

Nota: ↑ = aumentar, ↓ = reducir, ↔ = sin cambios; IVA = Ivacaftor; LUM = Lumacaftor.
*Según los estudios clínicos de interacciones medicamentosas. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son las previstas.

Datos preclínicos sobre seguridad

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 Ivacaftor / Lumacaftor, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Farmacología de seguridad

Ivacaftor produjo un efecto inhibidor dependiente de la concentración en las corrientes de cola de hERG (gen humano relacionado con el éter-a-go-go que codifica una proteína de un canal de iones de potasio que contribuye a la actividad eléctrica del corazón), con una CI_{15} de 5,5 μM, en comparación con la Cmáx (1,5 μM) de Ivacaftor a las dosis terapéuticas de Ivacaftor / Lumacaftor. 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 (Cmáx después de 365 días = 36,2 a 47,6 μM). 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

Bagó

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

observaron cambios significativos en el intervalo QTc o en la presión sanguínea en un estudio clínico exhaustivo del intervalo QT que evaluó 600 mg de Lumacaftor una vez al día/250 mg de Ivacaftor cada 12 horas o 1000 mg de Lumacaftor una vez al día/450 mg de Ivacaftor cada 12 horas, lo que demuestra que estos hallazgos no clínicos no tienen relevancia en la práctica clínica.

Embarazo y fertilidad

Ivacaftor no resultó teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal a dosis que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 7 veces (exposiciones de Ivacaftor y metabolitos) y 46 veces la exposición de Ivacaftor en seres humanos con la dosis terapéutica de Ivacaftor / Lumacaftor, respectivamente. A dosis maternalmente tóxicas en ratas, Ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos; un aumento en la incidencia de variaciones en las costillas cervicales, costillas hipoplásicas y costillas onduladas; e irregularidades en el esternón, entre ellas, fusiones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Ivacaftor afectó negativamente a los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en las ratas macho y hembra con 200 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 11 y 7 veces, respectivamente, las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de Ivacaftor de Ivacaftor / Lumacaftor, en función de los ABC sumados de Ivacaftor y de sus metabolitos extrapolados de las exposiciones del día 90 con 150 mg/kg/día en el estudio de toxicidad con dosis repetidas durante 6 meses y de las exposiciones del día 17 de gestación en el estudio piloto de desarrollo embriofetal en esta especie) cuando las hembras recibieron las dosis antes y al principio de la gestación. No se observaron efectos en los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en los machos y las hembras con ≤100 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 8 y 5 veces, respectivamente, las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de Ivacaftor de Ivacaftor / Lumacaftor, en función de los ABC sumados de Ivacaftor y de sus metabolitos extrapolados de las exposiciones del día 90 con 100 mg/kg/día en el estudio de toxicidad con dosis repetidas durante 6 meses y de las exposiciones del día 17 de gestación en el estudio de desarrollo embriofetal en esta especie). Se ha observado transferencia placentaria de Ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

Desarrollo perinatal y post-natal

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 índices de supervivencia y lactancia equivalentes al 92 % y 98 % de los valores de control, 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. 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

Los datos de los estudios preclínicos 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

Bagó

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

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.

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.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Ivacaftor / Lumacaftor 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. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Ivacaftor / Lumacaftor durante el embarazo, a no ser que el estado clínico de la madre requiera tratamiento con Ivacaftor / Lumacaftor.

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 Ivacaftor / Lumacaftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de Ivacaftor, uno de los componentes activos de **Ba np15-2017**, sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias es pequeña. Ivacaftor puede producir mareos. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos mientras toman **Ba np15-2017** que no conduzcan ni utilicen maquinarias hasta que los síntomas remitan.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 12 años de edad y mayores que recibieron Ivacaftor / Lumacaftor en los estudios controlados con placebo 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 ej. aumento de las aminotransferasas, hepatitis colestásica y encefalopatía hepática.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos, controlados con placebo, en pacientes de 12 años de edad y mayores se enumeran conforme al sistema de clasificación de

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

órganos, la frecuencia y las reacciones adversas. También se incluyen en la tabla las reacciones adversas observadas con Ivacaftor en monoterapia.
Las reacciones adversas se enumeran conforme a la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla. Reacciones adversas en pacientes tratados con Ivacaftor / Lumacaftor y en pacientes tratados con Ivacaftor en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis*
	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas, rinitis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea*, mareos*
	Poco frecuentes	Encefalopatía hepática+
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Dolor de oído*, molestia en el oído*, acúfenos*, hiperemia de la membrana timpánica*, trastorno vestibular*
	Poco frecuentes	Taponamiento del oído*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal*, disnea, tos productiva, expectoración aumentada
	Frecuentes	Respiración anómala, dolor bucofaríngeo, congestión de los senos paranasales*, rinorrea, eritema faríngeo*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal*, dolor abdominal alto, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Flatulencia, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de las aminotransferasas
	Poco frecuentes	Hepatitis colestásica#
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Menstruación irregular, dismenorrea, metrorragia, bulto en la mama*
	Poco frecuentes	Menorragia, amenorrea, polimenorrea, inflamación de la mama*, ginecomastia*, trastorno del pezón*, dolor de pezón*, oligomenorrea
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Bacterias en el esputo*
	Poco frecuentes	Aumento de la presión sanguínea

*Reacciones adversas y frecuencias observadas en estudios clínicos con pacientes que recibieron Ivacaftor en monoterapia.
+ = 1 paciente de 738
# = 2 pacientes de 738

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Eventos hepatobiliares
Durante los ensayos clínicos, 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

Bagó

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

tratados con Ivacaftor / Lumacaftor 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 Ivacaftor / Lumacaftor y del 4,6% en los pacientes tratados con placebo. Siete pacientes que recibieron Ivacaftor / Lumacaftor presentaron reacciones adversas graves asociadas al hígado con aumento de las aminotransferasas, incluidos 3 casos de aumento simultáneo de la bilirrubina total. Tras interrumpir la administración de Ivacaftor / Lumacaftor, los resultados de las pruebas de la función hepática volvieron a los valores basales o mejoraron sustancialmente en todos los pacientes.

Entre los 7 pacientes con cirrosis preexistente y/o hipertensión portal tratados con Ivacaftor / Lumacaftor 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 Ivacaftor / Lumacaftor.

Después de la comercialización, se han notificado casos de descompensación de la función hepática, incluido fallo hepático que da lugar a la muerte, en pacientes con FQ con cirrosis preexistente junto con hipertensión portal tratados con Ivacaftor / Lumacaftor.

Eventos respiratorios

Durante los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones adversas respiratorias (por ej. malestar torácico, disnea y respiración anómala) fue del 26,3 % en los pacientes tratados con Ivacaftor / Lumacaftor en comparación con el 17,0 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes con un VEF1 menor antes del tratamiento. Aproximadamente las tres cuartas partes de los 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.

Durante un estudio clínico en pacientes de 12 años de edad y mayores con enfermedad pulmonar avanzada (VEF1 medio basal de 29,1), la incidencia de eventos respiratorios fue del 65,2 %. En el subgrupo de 28 pacientes que comenzaron Ivacaftor / Lumacaftor a la dosis completa (2 comprimidos recubirtos cada 12 horas), la incidencia fue del 71,4 %, y en los 18 pacientes que comenzaron Ivacaftor / Lumacaftor a una dosis reducida (1 comprimido recubierto cada 12 horas durante un período de hasta 2 semanas y posteriormente cambiaron a la dosis completa), la incidencia fue del 55,6 %. De los pacientes que comenzaron Ivacaftor / Lumacaftor a la dosis completa, un paciente presentó un acontecimiento respiratorio grave, a tres pacientes se les redujo posteriormente la dosis y tres pacientes suspendieron el tratamiento. No se observó ningún acontecimiento respiratorio grave, ninguna reducción de la dosis ni ninguna suspensión del tratamiento en los pacientes que comenzaron el tratamiento a la mitad de la dosis.

Anomalías en la menstruación

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

Aumentó de la presión sanguínea

Bagó

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

Durante los ensayos, se notificaron reacciones adversas relacionadas con el aumento de la presión sanguínea (por ej. hipertensión, aumento de la presión sanguínea) en el 0,9 % de los pacientes tratados con Ivacaftor / Lumacaftor y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.
En los pacientes tratados con Ivacaftor / Lumacaftor (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 diástolica media fue de 3,1 mmHg y 1,8 mmHg, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo (valor basal medio: 114 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica), el aumento máximo desde el valor basal de la presión sanguínea sistólica y diástolica media fue de 0,9 mmHg y 0,9 mmHg, respectivamente.
La proporción de pacientes que presentó un valor de presión sanguínea sistólica >140 mmHg o una presión sanguínea diastólica >90 mmHg en al menos dos ocasiones fue del 3,4 % y del 1,5 % en los pacientes tratados con Ivacaftor / Lumacaftor, respectivamente, en comparación con el 1,6 % y el 0,5 % de los pacientes tratados con placebo.

SOBREDOSIS
No existe un antídoto específico para la sobredosis de Ivacaftor / Lumacaftor. 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 eventos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia de ≥ 5 % en el período de dosis supraterapéuticas en comparación con el período de dosis terapéuticas fueron cefalea, exantema generalizado y aumento de las aminotransferasas.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES
Envases conteniendo 60, 120, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color violeta claro, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor a 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **BA NP15-2017** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

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

Certificado Nro.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

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

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

anmat

HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208

anmat

ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259

anmat

20

Bagó

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

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

Ba np15 - 17
Ivacaftor 125 mg
Lumacaftor 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Bagó
Industria Argentina

Lote Nro:
Fecha de Vencimiento

1

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

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

anmat
HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208

anmat
ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259

anmat

2

Bagó

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

PROYECTO DE RÓTULO

Ba np15 - 2017
Ivacaftor 125 mg
Lumacaftor 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto contiene: Ivacaftor 125 mg; Lumacaftor 200 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio; Lactosa; Povidona; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhídrido Silícico Coloidal; Copovidona; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Amaranto; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 60 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com.ar

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

Lote Nro.:
Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 120 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.

2

Bagó

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

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

anmat
HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208

anmat
ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259

anmat

3

Bagó

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

PROYECTO DE RÓTULO HOSPITALARIO

Ba np15 - 2017
Ivacaftor 125 mg
Lumacaftor 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto contiene: Ivacaftor 125 mg; Lumacaftor 200 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio; Lactosa; Povidona; Carboximetilcelulosa Reticulada; Anhídrido Silícico Coloidal; Copovidona; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Amaranto; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 500 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com.ar

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

Lote Nro.:
Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.
Uso Hospitalario Exclusivo

2

Bagó

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

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

anmat
HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208

anmat
ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259

anmat

3

Bagó

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

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

25 de Marzo de 2020

DISPOSICIÓN N° 1339

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

CERTIFICADO N° 59187

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000281-18-4

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
IVACAFTOR 125 mg - LUMACAFTOR 200 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	660384

SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

anmat

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

ANEXO

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

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: LABORATORIOS BAGO S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6202

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BA NP15-2017

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
IVACAFTOR 125 mg - LUMACAFTOR 200 mg

Excipiente (s)
LAURIL SULFATO DE SODIO 10 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 150 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 30 mg NÚCLEO 1
CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 50 mg NÚCLEO 1
SILICIO COLOIDAL ANHIDRIDO 6,5 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA 20 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 1000 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 12 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,5 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6 mg CUBIERTA 1
TALCO 4,5 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AMARANTO (CI 16185) 0,167 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PE-PVDC

Contenido por envase primario: 10, 15, 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10, 4 BLISTERS DE 15, 3 BLISTERS DE 20, 12 BLISTERS DE 10, 8 BLISTRES DE 15, 6 BLISTERS DE 20, 50 BLISTERS DE 10, 25 BLISTERS DE 20, 100 BLISTERS DE 10, 50 BLISTERS DE 20, SIENDO LOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Presentaciones: 60, 120, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR DE 30°C. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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 fármacos para el Sistema respiratorio.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BA NP15-2017 está indicado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años de edad y mayores, homocigotos para la mutación F508del en el gen que codifica la proteína reguladora de transmembrana de la Fibrosis quística (CFTR). Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación de FQ exacto y validado para confirmar la presencia de la mutación F508del en ambos alelos del gen CFTR. La indicación aprobada queda supeditada a su verificación por estudios confirmatorios.

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
LABORATORIOS BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BAGO S.A.	3153/17	CALLE 4 N° 1429	LA PLATA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000281-18-4