



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-9826-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-2000-000133-16-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000133-16-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GADOR 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

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

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

Que 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 asimismo la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM), teniendo en cuenta que en la Agencia Europea de Medicamentos los ifas IFACAFOR / LUMACAFOR se

encuentran aprobados en forma condicionada a los resultados de los estudios clínicos post-registro, se solicitó a la firma la presentación de un estudio observacional.

Que en tal sentido la firma GADOR S.A., por medio del expediente N° 1-47-17624-16-6 presentó el protocolo del Estudio Observacional denominado: "Procedimientos operativos para el seguimiento de pacientes con Fibrosis quísticas bajo tratamiento con LUCAFTOR ® (LUMACAFTOR / IVACAFTOR)", el cual fue considerado aceptable por la DERM, indicándole que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esa DERM.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma GADOR 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 LUCAFTOR 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 GADOR 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_VERSION04.PDF / 0 - 07/08/2017 15:15:11, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 07/08/2017 15:15:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 17/11/2016 15:21:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 07/08/2017 15:15:11.

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 GADOR SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 17/11/2016 15:21:12 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- Establécese que la firma GADOR S.A. deberá cumplir con el protocolo del estudio

observacional aprobado por expediente n° 1-47-17624-16-6, y presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del INAME.

ARTÍCULO 7°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos 5° y 6°, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

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

ARTÍCULO 9°.- 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° 1-0047-2000-000133-16-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.09.11 13:46:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUT
30715117564
Date: 2017.09.11 13:46:47 -03'00'

INFORMACION PARA EL PACIENTE

LUCAFTOR

IVACAFTOR + LUMACAFTOR 125 mg/200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor	125.000 mg
Lumacaftor	200.000 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa acetato succinato	30.469 mg
Povidona K25	28.250 mg
Lauril sulfato de sodio	6.434 mg
Croscarmelosa sódica	33.900 mg
Celulosa microcristalina	132.472 mg
Estearato de magnesio	8.475 mg

Cubierta: (Opadry II 85F28571 blanco 7,9944 mg + Opadry FX Silver 62W28547 3,00 mg)

Alcohol polivinílico	3.177 mg
Polietilenglicol	1.986 mg
Dióxido de Titanio	1.176 mg
Talco	1.605 mg
Carboximetilcelulosa sódica	1.455 mg
Maltodextrina	0.564 mg
Dextrosa monohidrato	0.456 mg
Pigmento perlado en base a mica (CI: 77019/CI77891)	0.300 mg
Lecitina	0.225 mg

Laca aluminica de rojo punzo 4R (CI:16255)	0.024 mg
Óxido de hierro negro (CI: 77499)	0.032 mg

¿Qué es LUCAFTOR?

LUCAFTOR es un medicamento de venta bajo receta empleado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 12 y más años de edad que tienen dos copias de la mutación F408del (F508del/F508del) en el gen CFTR.

LUCAFTOR no deberá emplearse en pacientes que no tengan dos copias de la mutación F408del en el gen CFTR.

¿Quiénes no deben tomar LUCAFTOR?

No tome LUCAFTOR si toma determinados medicamentos o suplementos a base de hierbas, tales como:

- antibióticos: rifampicina o rifabutina
- anticonvulsivantes: fenobarbital, carbamazepina o fenitoína
- sedantes/ansiolíticos: triazolam o midazolam
- inmunosupresores: everolimus, sirolimus o tacrolimus
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Hable con su médico antes de tomar LUCAFTOR si está utilizando alguno de los medicamentos o suplementos mencionados.

¿Qué le debo informar a mi médico antes de tomar LUCAFTOR?

Antes de tomar LUCAFTOR, coménteles a su médico si:

- tiene o ha tenido problemas hepáticos
- tiene problemas renales
- está empleando métodos anticonceptivos (anticonceptivos hormonales, incluidos orales, inyectables, transdérmicos o implantables). Los anticonceptivos hormonales no deberán emplearse como método de control de la natalidad si está tomando LUCAFTOR. Hable con su médico sobre el mejor método anticonceptivo a emplear mientras esté bajo tratamiento con LUCAFTOR
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si LUCAFTOR puede dañar a su bebe en gestación. Usted y su médico deben decidir sobre tomar LUCAFTOR durante el embarazo
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si LUCAFTOR pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si es conveniente tomar LUCAFTOR durante el periodo de lactancia

LUCAFTOR puede afectar la forma en la que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en la que actúa LUCAFTOR.

Infórmele a su médico acerca de todos los medicamentos que esté tomando, incluidos los medicamentos recetados y los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas, dado que puede ser necesario ajustar la dosis de LUCAFTOR cuando se administra junto con determinados medicamentos. Si no está seguro, pídale a su médico o farmacéutico una lista de estos medicamentos.

Especialmente, infórmele a su médico si utiliza:

- medicamentos antimicóticos, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol

- antibióticos, tales como telitromicina, claritromicina o eritromicina

Sepa qué medicamentos está utilizando. Haga una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando le receten un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar LUCAFTOR?

- Tome LUCAFTOR exactamente como se lo indique su médico

- Tome siempre los comprimidos de LUCAFTOR con alimentos que contengan grasa, tales como huevos, palta, nueces, manteca, mantequilla de maní, pizza de muzzarella, productos lácteos de leche entera (tales como leche entera, queso y yogur), etc

Puede cortar a lo largo de la línea punteada para separar su dosis de la mañana de su dosis de la noche

- Por la mañana, desprenda la lámina de papel que cubre la parte posterior de una tira de blíster para extraer 2 comprimidos de LUCAFTOR y tómelos con alimentos que contengan grasa

- Por la noche, 12 horas más tarde, abra otra tira de blister para extraer 2 comprimidos de LUCAFTOR y tómelos con alimentos que contienen grasa

- Si olvidara tomar una dosis y no han pasado más de 6 horas del horario en el que la toma habitualmente, tome la dosis lo antes posible con alimentos que contengan grasa

- Si olvidara tomar una dosis y han pasado más de 6 horas del horario en el que la toma habitualmente, omita solamente esa dosis y tome la siguiente dosis en el horario habitual.

No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida

• Infórmele a su médico si suspendiera la toma de LUCAFTOR durante más de 1 semana. Su médico podrá necesitar modificar su dosis de LUCAFTOR o de otros medicamentos que esté tomando

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

¿Qué debo evitar mientras esté tomando LUCAFTOR?

No se sabe si LUCAFTOR puede provocar mareo. No conduzca automóviles, no opere maquinarias ni haga ninguna actividad que necesite estar alerta hasta que no conozca los efectos que LUCAFTOR produce en usted.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LUCAFTOR?

LUCAFTOR puede provocar efectos secundarios serios.

Se han informado niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre, los que pueden ser un signo de un problema hepático, en pacientes que reciben LUCAFTOR. Su médico le indicará análisis de sangre para controlar el estado de su hígado:

- antes de comenzar a tomar LUCAFTOR
- cada 3 meses durante su primer año de tratamiento con LUCAFTOR
- una vez al año mientras esté tomando LUCAFTOR

Llame de inmediato a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago (abdomen)
- pérdida del apetito
- orina oscura de color ámbar
- coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos
- náuseas o vómitos
- confusión

Se recibieron informes de eventos respiratorios, tales como dificultad para respirar u opresión en el pecho en pacientes que iniciaban tratamiento con lumacaftor/ivacaftor. Si usted presenta un deterioro de su función pulmonar, su médico podrá controlarlo con mayor frecuencia cuando comience a tomar LUCAFTOR.

Se han observado anomalías del cristalino (cataratas) en algunos niños y adolescentes que reciben ivacaftor, un componente de LUCAFTOR. Su médico debe examinarle los ojos antes y durante el tratamiento con LUCAFTOR para evaluar si tiene cataratas.

Los efectos secundarios más comunes de LUCAFTOR incluyen:

- dificultad para respirar y/u opresión en el pecho
- infección respiratoria alta (resfrío), incluidos dolor de garganta, congestión o secreción nasal
- síntomas gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea o flatulencia
- erupción cutánea

- fatiga
- gripe o síntomas seudogripales
- aumento de las enzimas musculares
- períodos menstruales irregulares, faltantes o anormales y aumento del sangrado menstrual

Infórmele a su médico si presenta algún efecto secundario que le ocasione molestias o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LUCAFTOR. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, teléfono +54 (11) 4858-9000 (interno 229) o a farmacovigilancia@gador.com.ar.

“Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”

¿Cómo debo conservar LUCAFTOR?

- Conserve LUCAFTOR a temperatura ambiente no mayor a 30°C
- No utilice LUCAFTOR después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de LUCAFTOR

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos a los indicados en el folleto de Información para el Paciente. No utilice LUCAFTOR para tratar una afección para la que no se lo hayan recetado. No le entregue LUCAFTOR a otra persona, aun cuando tenga los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarla.

¿Cuáles son los componentes de LUCAFTOR?

Principios activos: Lumacaftor e Ivacaftor

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, Povidona, Sodio Lauril sulfato, Croscarmelosa Sódica, Celulosa microcristalina, Magnesio estearato vegetal,
Cubierta: (Opadry II 85F28571 blanco 7,9944 mg + Opadry FX Silver 62W28547 3,00 mg)
Alcohol polivinílico, Polietilenglicol, Dióxido de Titanio, Talco, Carboximetilcelulosa sódica, Maltodextrina, Dextrosa monohidrato, Pigmento perlado en base a mica, Lecitina, Laca aluminica de rojo punzo 4R y Óxido de hierro negro.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C a 30°C.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

LUCAFTOR

IVACAFTOR + LUMACAFTOR 125/ 200 MG

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor	125.000 mg
Lumacaftor	200.000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	30.469 mg
Povidona K25	28.250 mg
Lauril Sulfato de Sodio	6.434 mg
Croscarmelosa Sódica	33.900 mg
Celulosa microcristalina	132.472 mg
Estearato de Magnesio	8.475 mg

Cubierta: (Opadry II 85F28571 Blanco 7,9944 mg + Opadry FX Silver 62W28547 3,00 mg).

Alcohol polivinílico	3,177 mg
Polietilenglicol	1,986 mg
Dióxido de Titanio	1,176 mg
Talco	1,605 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	1,455 mg
Maltodextrina	0,564 mg
Dextrosa monohidrato	0,456 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/ CI 77891)	0,300 mg
Lecitina	0,225 mg

Laca aluminica de rojo punzo 4R (CI:16255)	0.024 mg
Óxido de hierro negro (CI: 77499)	0.032 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: R07AX30.

INDICACIONES

LUCAFTOR es una combinación de lumacaftor e ivacaftor indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 12 y más años de edad que son homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*. Si se desconociera el genotipo del paciente, se deberá emplear una prueba de mutación de FQ aprobada para detectar la presencia de mutación *F508del* en ambos alelos del gen *CFTR*.

Las indicaciones aprobadas quedan supeditadas a su verificación por estudios confirmatorios.

Limitaciones de Uso

No se ha establecido la eficacia y seguridad de LUCAFTOR en pacientes con FQ que no sean homocigotos para la mutación *F508del*.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

La proteína CFTR es un canal de cloruro que se encuentra presente en la superficie de las células epiteliales de múltiples órganos. La mutación *F508del* provoca el plegamiento anómalo de la proteína, produciendo un defecto en el procesamiento y circulación celular que tiene como blanco la proteína para la degradación y, por lo tanto, reduce la cantidad de

CFTR en la superficie celular. La pequeña cantidad de F508del-CFTR que llega a la superficie celular es menos estable y con baja probabilidad de apertura de canales (actividad de apertura defectuosa) en comparación con la CFTR normal.

El lumacaftor mejora la estabilidad conformacional de F508del-CFTR, aumentando el procesamiento y circulación de la proteína madura hacia la superficie celular. El ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR que facilita el aumento del transporte de cloruro al potenciar la probabilidad de apertura (o activación) de canales de la proteína CFTR en la superficie celular. Tanto el lumacaftor como el ivacaftor actúan *in vitro* directamente sobre la proteína CFTR en los cultivos epiteliales de bronquios primarios humanos y otras líneas celulares que alojan la mutación *F508del-CFTR* para aumentar la cantidad, estabilidad y función del F508del-CFTR en la superficie celular, provocando un mayor transporte de iones cloruro. Las respuestas *in vitro* no se corresponden necesariamente con una respuesta farmacodinámica *in vivo* o un beneficio clínico.

Farmacodinamia

Evaluación del Cloruro Sudoral

No se ha demostrado una correlación directa entre la disminución de los niveles de cloruro sudoral y la mejoría en la función pulmonar (VEF_1).

Electrofisiología Cardíaca

No se han observado diferencias significativas en el intervalo QTc entre diferentes grupos tratados con múltiples dosis de lumacaftor e ivacaftor.

FARMACOCINÉTICA

La exposición (AUC) al lumacaftor es aproximadamente 2 veces superior en voluntarios adultos sanos en comparación con la exposición en pacientes con FQ. La exposición al

ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Después de la administración 2 veces al día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de lumacaftor e ivacaftor en los sujetos sanos generalmente se alcanzaron después de aproximadamente 7 días de tratamiento, con una tasa de acumulación de aproximadamente 1,9 para lumacaftor. La exposición en estado de equilibrio de ivacaftor es inferior a la del Día 1 debido a los efectos inductores de la CYP3A del lumacaftor.

Tabla 2: Parámetros Farmacocinéticos Medios (DS) del Lumacaftor e Ivacaftor en Estado de Equilibrio en Sujetos con FQ				
	Fármaco	C_{max} (µg/ml)	t_{1/2}* (hs)	AUC_{0-12hs} (µg·h/ml)
Lumacaftor 400 mg c/12hs Ivacaftor 250 mg c/12hs	Lumacaftor	25,0 (7,96)	25,2 (9,94)	198 (64,8)
	Ivacaftor	0,602 (0,304)	9,34 (3,81)	3,66 (2,25)
* En base a lumacaftor 200 mg c/12 hs/ivacaftor 250 mg c/12 hs investigado en sujetos sanos				

Absorción

Cuando se administró una dosis única de lumacaftor/ivacaftor con alimentos que contienen grasa, la exposición al lumacaftor fue aproximadamente 2 veces superior y la de ivacaftor aproximadamente 3 veces superior a cuando se administró en ayunas. Después de la administración de dosis orales múltiples de lumacaftor en combinación con ivacaftor, la exposición al lumacaftor generalmente aumentó en forma proporcional a la dosis dentro del rango de 200 mg cada 24 horas a 400 mg cada 12 horas. La mediana (rango) de t_{max} de lumacaftor es de aproximadamente 4,0 horas (2,0; 9,0) en estado posprandial.

Después de la administración de dosis orales múltiples de ivacaftor en combinación con lumacaftor, la exposición al ivacaftor generalmente aumentó con la dosis de 150 mg cada 12 hs a 250 mg cada 12 hs. La mediana (rango) de t_{max} de ivacaftor es de aproximadamente 4,0 horas (2,0; 6,0) en estado posprandial.

Distribución

Aproximadamente el 99% del lumacaftor se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Después de la administración oral de 200 mg cada 24 horas durante 28 días a pacientes con FQ en estado posprandial, la media (\pm DS) para los volúmenes aparentes de distribución fue de 86,0 (69,8) l.

Aproximadamente el 99% del ivacaftor se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida alfa 1 y a la albúmina.

Eliminación

La vida media del lumacaftor es de aproximadamente 26 horas en pacientes con FQ. El clearance típico aparente, CL/F (CV) del lumacaftor se estimó en 2 38 l/h (29,4%) para los pacientes con FQ. La vida media del ivacaftor cuando se administra con lumacaftor es de aproximadamente 9 horas en sujetos sanos. El CL/F (CV) típico del ivacaftor cuando se lo administra en combinación con lumacaftor se estimó en 25,1 l/h (40,5%) para los pacientes con FQ.

Metabolismo

El lumacaftor no se metaboliza extensamente en los seres humanos, siendo la mayor parte del lumacaftor excretado inalterado en las heces. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que el lumacaftor se metaboliza principalmente mediante oxidación y glucuronidación.

El ivacaftor se metaboliza extensamente en los seres humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que el ivacaftor es principalmente metabolizado por la CYP3A. M1 y M6 son los dos principales metabolitos del ivacaftor en seres humanos.

Excreción

Después de la administración oral de lumacaftor, la mayor parte del lumacaftor (51%) se excreta sin modificar en las heces. Hubo una mínima eliminación del lumacaftor y de sus metabolitos en orina (sólo el 8,6% de la radioactividad total se recuperó en la orina, el 0,18% como fármaco original inalterado).

Después de la administración oral de ivacaftor en monoterapia, la mayor parte del ivacaftor (87,8%) se elimina en heces después de su conversión metabólica. Hubo una mínima eliminación del ivacaftor y de sus metabolitos en orina (sólo el 6,6% de la radioactividad total se recuperó en la orina).

Poblaciones Especiales

Edad de la Población Pediátrica

Las siguientes conclusiones sobre las exposiciones entre los adultos y la población pediátrica se basan en análisis farmacocinéticos (PK, por sus siglas en inglés) poblacionales.

Pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años de edad

Después de la administración oral de los comprimidos de LUCAFTOR, lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas, el AUC_{ss} medio de lumacaftor (\pm DS) fue de 253 (68,6) μ g/ml*h y es similar al AUC_{ss} medio en pacientes adultos que recibieron los comprimidos de LUCAFTOR, lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas. El AUC_{ss} medio de ivacaftor (\pm DS) fue de 3,84 (1,54) μ g/ml*h y es similar al AUC_{ss} medio en pacientes adultos

que recibieron los comprimidos de LUCAFTOR, lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas (*véase Empleo en Poblaciones Especiales*).

Género

Se evaluó la farmacocinética de LUCAFTOR empleando un análisis de los datos PK poblacionales derivados de los estudios clínicos llevados a cabo con lumacaftor administrado en combinación con ivacaftor. Los resultados no revelan diferencias clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos del lumacaftor e ivacaftor entre los varones y las mujeres.

Disfunción Renal

No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos con LUCAFTOR en pacientes con disfunción renal (*véase Empleo en Poblaciones Especiales*).

Disfunción Hepática

Después de dosis múltiples de lumacaftor/ivacaftor durante 10 días, los sujetos con disfunción hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntaje 7 a 9) exhibieron exposiciones aproximadamente 50% superiores (AUC_{0-12hs}) y C_{max} aproximadamente 30% superiores para lumacaftor e ivacaftor en comparación con sujetos sanos con características demográficas homólogas. No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh Clase A, puntaje 5 a 6) o severa (Child-Pugh Clase C, puntaje 10 a 15) tratados con LUCAFTOR (*véase Posología y Forma de Administración, Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas y Empleo en Poblaciones Especiales*).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Administración en adultos y niños de 12 y más años de edad

Adultos y pacientes pediátricos de 12 años y mayores: dos comprimidos (cada uno conteniendo 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) por vía oral cada 12 horas con alimentos que contienen grasa. Dosis diaria total de lumacaftor 800 mg y de ivacaftor 500 mg.

Ejemplos de alimentos con contenido graso incluyen huevos, palta, nueces, manteca, mantequilla de maní, pizza de muzzarella, productos lácteos de leche entera (tales como leche entera, queso y yogur), etc. Si un paciente olvidara tomar una dosis y la recordara dentro de las 6 horas, el paciente deberá tomar dicha dosis con alimentos que contienen grasa. Si hubieran transcurrido más de 6 horas del horario habitual de la toma, el paciente deberá saltar dicha dosis y tomar la siguiente dosis en el horario habitual. La dosis no deberá duplicarse para compensar la dosis omitida. (véase *Farmacocinética*).

Ajuste Posológico para Pacientes con Disfunción Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh Clase A). En pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh Clase B) se recomienda reducir la dosis a 2 comprimidos por la mañana y 1 por la noche (dosis diaria total de lumacaftor 600 mg/ivacaftor 375 mg).

No se llevaron a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh Clase C), pero se prevé que la exposición sea más alta que en pacientes con disfunción hepática moderada. Por lo tanto, emplear con precaución con una dosis máxima de 1 comprimido por la mañana y 1 comprimido por la noche (dosis diaria total de lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg), o menos, en pacientes con disfunción hepática severa después de considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento (véase *Empleo en Poblaciones Especiales, Farmacocinética*).

Ajuste Posológico para Pacientes que Reciben Inhibidores de CYP3A

No es necesario ajustar la dosis cuando se inicien inhibidores de CYP3A en pacientes que ya estén tomando LUCAFTOR. Sin embargo, al iniciar tratamiento con LUCAFTOR en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A (ej., itraconazol), reducir la dosis de LUCAFTOR a 1 comprimido diario (dosis diaria total de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg) durante la primera semana de tratamiento. Posteriormente, continuar con la dosis diaria recomendada.

Si LUCAFTOR se interrumpiera durante más de 1 semana y luego se reanudara durante el tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A, los pacientes deberán reducir la dosis de LUCAFTOR a 1 comprimido diario durante la primera semana de reanudación del tratamiento. Después de este período, continuar con la dosis diaria recomendada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la formulación

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Empleo en Pacientes con Enfermedad Hepática Avanzada

En algunos pacientes con FQ se han informado casos de agravamiento de la función hepática, incluida encefalopatía hepática, en pacientes con enfermedad hepática avanzada durante el tratamiento con LUCAFTOR. Emplear LUCAFTOR con precaución en pacientes con hepatopatía avanzada y sólo si los beneficios superan los riesgos. Si LUCAFTOR se emplea en estos pacientes, estos deberán ser estrechamente vigilados después de iniciar el tratamiento y la dosis deberá reducirse (*véase Posología y Forma de Administración y Reacciones Adversas*).

Eventos Relacionados con el Hígado

Se informaron reacciones adversas serias relacionadas con aminotransferasas elevadas en pacientes con FQ tratados con LUCAFITOR. En algunos casos, estas elevaciones se han visto asociadas con elevaciones concomitantes de la bilirrubina sérica total.

Se recomienda determinar los niveles de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con LUCAFITOR, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento, y posteriormente en forma anual. En los pacientes con antecedentes de ALT, AST o bilirrubina elevadas, deberá considerarse un monitoreo más frecuente. Los pacientes que presenten elevación de la ALT, AST o bilirrubina deberán vigilarse de cerca hasta que los valores se normalicen.

Interrumpir la administración en pacientes con ALT o AST mayor a 5 veces el límite superior del rango normal (LSN) cuando no esté asociado con elevación de la bilirrubina. La administración deberá interrumpirse en pacientes con elevaciones de la ALT o AST >3 veces el LSN asociado con elevación de la bilirrubina >2 veces el LSN. Después de la normalización, considerar los beneficios y riesgos de reanudar la administración. (véase *Reacciones Adversas*).

Eventos Respiratorios

Se presentaron eventos respiratorios (por ej., molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) con mayor frecuencia al inicio del tratamiento con LUCAFITOR en comparación con los que recibieron placebo. La experiencia clínica en pacientes con un porcentaje previsto de VEF₁ (ppVEF₁) <40 es escasa, y se recomienda intensificar el monitoreo en estos pacientes durante el inicio del tratamiento (véase *Reacciones Adversas*).

Efecto sobre la presión arterial

Se ha observado incremento de la presión arterial en los pacientes tratados con Lucaftor. La presión arterial debería ser monitoreada periódicamente en los pacientes que están siendo tratados con Lucaftor.

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita en pacientes pediátricos tratados con ivacaftor, un componente de LUCAFTOR. Si bien en algunos casos había otros factores de riesgo presentes (tales como empleo de corticoides y exposición a la radiación), no se puede excluir un posible riesgo atribuible al ivacaftor. Se recomiendan exámenes oftalmológicos basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inicien tratamiento con LUCAFTOR.

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Probabilidad de que Lumacaftor/Ivacaftor Afecte a Otros Fármacos

Sustratos de CYP3A

El lumacaftor es un potente inductor de CYP3A. La coadministración de lumacaftor con ivacaftor, un sustrato sensible de CYP3A, disminuyó la exposición al ivacaftor en aproximadamente un 80%. La administración de LUCAFTOR 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 LUCAFTOR con sustratos sensibles de CYP3A o sustratos de CYP3A con estrecho índice terapéutico (*véase Farmacocinética*), tales como:

- Benzodiazepinas:** midazolam, triazolam (considerar una alternativa a estas benzodiazepinas).

- **Inmunosupresores:** ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus (evitar el empleo de LUCAFTOR).

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

Los estudios *in vitro* sugieren que el lumacaftor posee la capacidad de inducir la CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19: también se observó inhibición de CYP2C8 y CYP2C9 *in vitro*. Además, los estudios *in vitro* sugieren que el ivacaftor puede inhibir la CYP2C9. Por lo tanto, el empleo concomitante de LUCAFTOR con sustratos de CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 puede alterar la exposición a estos sustratos.

Digoxina y Otros Sustratos de gp-P

En base a los resultados *in vitro* que revelaron inhibición de la gp-P y activación del receptor X de pregnano (PXR, por sus siglas en inglés), el lumacaftor posee la capacidad tanto de inhibir como de inducir la gp-P. Además, un estudio clínico con ivacaftor en monoterapia demostró que el ivacaftor es un inhibidor débil de la gp-P. Por lo tanto, el empleo concomitante de LUCAFTOR con sustratos de gp-P puede alterar la exposición a estos sustratos.

Controlar la concentración sérica de digoxina y ajustar la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.

Antialérgicos y Corticoides Sistémicos

LUCAFTOR puede reducir la exposición a montelukast, lo que puede disminuir su eficacia. No se recomienda ajustar la dosis de montelukast. Emplear un adecuado monitoreo clínico, según sea razonable, cuando se coadministre con LUCAFTOR.

El empleo concomitante de LUCAFTOR puede reducir la exposición y eficacia de la prednisona y de la metilprednisolona. Podrá ser necesario aumentar la dosis de estos corticoides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado.

Antibióticos

El empleo concomitante de LUCAFTOR puede reducir la exposición a la claritromicina, eritromicina y telitromicina, lo que puede disminuir la eficacia de estos antibióticos. Considerar antibióticos alternativos, tales como ciprofloxacina, azitromicina y levofloxacina.

Antimicóticos

El empleo concomitante de LUCAFTOR puede reducir la exposición y eficacia del itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol. No se recomienda el empleo concomitante de LUCAFTOR con estos antimicóticos. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar cualquier recurrencia de la infección micótica si tales medicamentos fueran necesarios. Considerar una alternativa, por ej., fluconazol.

Antiinflamatorios

El empleo concomitante de LUCAFTOR puede reducir la exposición y eficacia del ibuprofeno. Podrá ser necesario aumentar la dosis de ibuprofeno para obtener el efecto clínico deseado.

Antidepresivos

El empleo concomitante de LUCAFTOR puede reducir la exposición y eficacia del citalopram, escitalopram y sertralina. Podrá ser necesario aumentar la dosis de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado.

Anticonceptivos Hormonales

LUCAFTOR puede reducir la exposición a los anticonceptivos hormonales, reduciendo su efectividad. Los anticonceptivos hormonales, incluidos los anticonceptivos orales, inyectables, transdérmicos e implantables, no son confiables como métodos eficaces de anticoncepción cuando se los coadministra con LUCAFTOR.

El empleo concomitante de LUCAFTOR con anticonceptivos hormonales aumentó las anormalidades menstruales (véase *Reacciones Adversas*). Evitar el empleo concomitante a menos que el beneficio supere los riesgos.

Hipoglucemiantes Orales

El empleo concomitante de LUCAFTOR puede reducir la exposición y eficacia de la repaglinida y puede alterar la exposición a la sulfonilurea. Podrá ser necesario ajustar la dosis para obtener el efecto clínico deseado. No se recomienda ajustar la dosis de la metformina.

Inhibidores de la Bomba de Protones, Bloqueadores de los Receptores H₂, Antiácidos

LUCAFTOR puede reducir la exposición y eficacia de los inhibidores de la bomba de protones tales como el omeprazol, esomeprazol y lansoprazol, y alterar la exposición a la ranitidina. Podrá ser necesario ajustar la dosis para obtener el efecto clínico deseado. No se recomienda ajustar la dosis del antiácido carbonato de calcio.

Warfarina

LUCAFTOR puede alterar la exposición a la warfarina. Controlar el índice internacional normatizado (RIN) cuando sea necesario coadministrar warfarina con LUCAFTOR.

Medicamentos Concomitantes que no Necesitan Ajustes Posológicos

No se recomienda ajustar la dosis de LUCAFTOR o del medicamento concomitante cuando LUCAFTOR se administre con los siguientes medicamentos: azitromicina, aztreonam, budesonida, ceftazidima, cetirizina, ciprofloxacina, colistimetato, colistina, dornasa alfa, fluticasona, ipratropio, levofloxacina, pancreatina, pancrelipasa, salbutamol, salmeterol, sulfametoxazol y trimetoprima, tiotropio y tobramicina. En base al metabolismo y vía de eliminación, no se prevé que LUCAFTOR altere la exposición a estos fármacos.

Probabilidad de que Otros Fármacos Afecten al Lumacaftor/Ivacaftor

Inhibidores de CYP3A

La coadministración de lumacaftor/ivacaftor con itraconazol, un potente inhibidor de CYP3A, no afectó la exposición al lumacaftor, pero aumentó la exposición al ivacaftor en 4,3 veces. Debido al efecto inductor de CYP3A del lumacaftor, en estado de equilibrio dinámico no se prevé que la exposición neta al ivacaftor exceda este nivel cuando se lo administre en ausencia de lumacaftor en una dosis de 150 mg cada 12 horas (dosis aprobada de ivacaftor en monoterapia). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se inicie tratamiento con inhibidores de CYP3A en pacientes que estén tomando LUCAFTOR. Sin embargo, cuando se inicie tratamiento con LUCAFTOR en pacientes que estén tomando potentes inhibidores de CYP3A, reducir la dosis de LUCAFTOR a 1 comprimido diario (dosis diaria total de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) durante la primera semana de tratamiento para tener en cuenta el efecto inductor en estado de equilibrio del lumacaftor. Después de este período, continuar con la dosis diaria recomendada (*véase Posología y Forma de Administración*).

Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A incluyen:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol

- telitromicina, claritromicina

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

Inductores de CYP3A

La coadministración de lumacaftor/ivacaftor con rifampicina, un fuerte inductor de CYP3A, ejerció efectos mínimos sobre la exposición al lumacaftor, pero redujo la exposición al ivacaftor (AUC, por sus siglas en inglés) en un 57%. Esto puede disminuir la eficacia de LUCAFTOR. Por lo tanto, no se recomienda su coadministración con inductores potentes de CYP3A, tales como la rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (*véase Advertencias y Precauciones y Farmacocinética*)

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

Empleo en poblaciones especiales

Embarazo

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados con LUCAFTOR o con sus componentes individuales, lumacaftor o ivacaftor, en mujeres embarazadas. Se llevaron a cabo estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejas con los componentes individuales de LUCAFTOR, lumacaftor e ivacaftor. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, LUCAFTOR podrá emplearse durante el embarazo sólo en casos de estricta necesidad.

Lumacaftor

El lumacaftor no resultó teratogénico en ratas con aproximadamente 8 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (DMRH) (en base al AUC de lumacaftor con una dosis oral materna de 2000 mg/kg/día). El lumacaftor no resultó teratogénico en conejas con aproximadamente 5 veces la DMRH (en base al AUC de lumacaftor con una dosis oral materna de 200 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria del lumacaftor en ratas y conejas preñadas.

Ivacaftor

El ivacaftor no resultó teratogénico en ratas con aproximadamente 15 veces la DMRH (en base a la suma de las AUC de ivacaftor y sus metabolitos con una dosis oral materna de 200 mg/kg/día). El ivacaftor no fue teratogénico en conejas con aproximadamente 45 veces la DMRH (en base al AUC de ivacaftor con una dosis materna oral de 100 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria del ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

Lactancia

Tanto el lumacaftor como el ivacaftor se excretan en la leche de ratas hembra que amamantan. Es probable que el lumacaftor o el ivacaftor se excrete en la leche materna. No existen estudios en seres humanos que hayan investigado los efectos del lumacaftor e ivacaftor en los lactantes amamantados. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Empleo en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LUCAFTOR en pacientes con FQ menores a 6 años de edad.

Empleo en Geriatría

La FQ es una enfermedad que se presenta principalmente en niños y adultos jóvenes. Los estudios clínicos llevados a cabo con LUCAFTOR no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más de edad para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes.

Disfunción Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh Clase A). En pacientes con disfunción hepática moderada (Child-Pugh Clase B) se recomienda reducir la dosis a 2 comprimidos por la mañana y 1 por la noche (dosis diaria total de lumacaftor 600 mg/ivacaftor 375 mg).

No se llevaron a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh Clase C), pero se prevé que la exposición sea más alta que en pacientes con disfunción hepática moderada. Por lo tanto, emplear con precaución con una dosis máxima de 1 comprimido por la mañana y 1 comprimido por la noche (dosis diaria total de lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg), o menos, en pacientes con disfunción hepática severa después de considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento (*véase Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversa y Farmacocinética*).

Disfunción Renal

LUCAFTOR no fue investigado en pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa o en pacientes con enfermedad renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve a moderada. Se recomienda precaución al emplear LUCAFTOR en pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina inferior o igual a 30 ml/min) o nefropatía terminal.

Pacientes con Disfunción Pulmonar Severa

Los estudios de Fase 3 incluyeron 29 pacientes tratados con LUCAFTOR con ppVEF₁ <40 a nivel basal. El efecto del tratamiento en este subgrupo fue similar al observado en los pacientes con ppVEF₁ ≥40.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad, Daño a la Fertilidad

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad o daño a la fertilidad con LUCAFTOR; sin embargo, se dispone de estudios con sus componentes individuales, lumacaftor e ivacaftor, según se describe a continuación.

Lumacaftor

Se llevó a cabo un estudio de 26 semanas de duración en ratones transgénicos Tg.rasH2 para evaluar el potencial carcinogénico de lumacaftor. No se observó tumorigénesis en ratones Tg.rasH2 con dosis orales de hasta 1500 y 2000 mg/kg/día de lumacaftor en ratones hembra y macho, respectivamente.

El lumacaftor fue negativo para la genotoxicidad en los siguientes ensayos: prueba de Ames para mutación génica bacteriana, ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino y prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón.

El lumacaftor no afectó los índices de fertilidad y desempeño reproductivo en las ratas macho y hembra con una dosis oral de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 3 y 8 veces, respectivamente, la DMRH en base al AUC de lumacaftor).

Ivacaftor

Se llevaron a cabo estudios de dos años de duración realizados en ratones y ratas para evaluar el potencial carcinogénico de ivacaftor. No se observó evidencia de oncogenicidad en los ratones y ratas tratados con dosis orales de ivacaftor de hasta 200 mg/kg/día y 50

mg/kg/día, respectivamente (dosis aproximadamente equivalentes a 3 y 10 veces la DMRH, según la suma de los valores de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos).

El ivacaftor fue negativo para la genotoxicidad en los siguientes ensayos: prueba de Ames para mutación génica bacteriana, ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino y prueba *in vivo* de micronúcleos de ratón.

El ivacaftor deterioró los índices de fertilidad y desempeño reproductivo en ratas macho y hembra al administrar dosis orales de 200 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la DMRH según la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos). Se observaron aumentos del diestro prolongado en las hembras que recibieron 200 mg/kg/día. El ivacaftor también aumentó la cantidad de hembras cuyos embriones fueron todos inviables, y disminuyó los cuerpos lúteos, las implantaciones y los embriones viables en las ratas que recibieron 200 mg/kg/día (dosis aproximadamente 15 veces la DMRH en base a la suma de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos) al administrar las dosis a las hembras antes y durante las primeras etapas de la preñez. Este deterioro de la fertilidad y del desempeño reproductivo en las ratas macho y hembra tratadas con dosis de 200 mg/kg/día se atribuyó a toxicidad severa. No se observaron efectos en los índices de fertilidad y desempeño reproductivo de las hembras y los machos tratados con dosis orales ≤ 100 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la DMRH según la suma de los valores de AUC del ivacaftor y sus metabolitos).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

Empleo en Pacientes con Enfermedad Hepática Avanzada (véase *Advertencias y Precauciones*).

Eventos Relacionados con el Hígado (véase *Advertencias y Precauciones*).

Eventos Respiratorios (véase *Advertencias y Precauciones*).

Las reacciones adversas serias que se han presentado con mayor frecuencia en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor incluyeron neumonía, hemoptisis, tos, creatinina sanguínea elevada y elevaciones de las aminotransferasas. Estas se presentaron en el 1% o menos de los pacientes.

La Tabla 1 exhibe las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes con FQ tratados con lumacaftor/ivacaftor que son homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*.

Tabla 1: Incidencia de Reacciones Adversas en $\geq 5\%$ de los Pacientes Tratados con lumacaftor/ivacaftor que son Homocigotos para la Mutación <i>F508del</i> en el Gen <i>CFTR</i>.	
Reacción Adversa (Término Preferente)	lumacaftor/ivacaftor N=369 (%)
Disnea	48 (13)
Nasofaringitis	48 (13)
Náuseas	46 (13)
Diarrea	45 (12)
Infección respiratoria alta	37 (10)
Fatiga	34 (9)
Respiración anormal	32 (9)
Creatina-cinasa aumentada en sangre	27 (7)
Erupción cutánea	25 (7)

Tabla 1: Incidencia de Reacciones Adversas en $\geq 5\%$ de los Pacientes Tratados con lumacaftor/ivacaftor que son Homocigotos para la Mutación F508del en el Gen CFTR.

Reacción Adversa (Término Preferente)	lumacaftor/ivacaftor N=369 (%)
Flatulencia	24 (7)
Rinorrea	21 (6)
Gripe	19 (5)

Descripción de Determinadas Reacciones Farmacológicas Adversas

Reacciones Adversas Relacionadas con el Hígado

Tres pacientes que recibieron lumacaftor/ivacaftor presentaron reacciones adversas serias relacionadas con el hígado, 2 notificadas como elevaciones de las aminotransferasas y 1 como encefalopatía hepática. De estos tres, uno registró aminotransferasas elevadas (>3 veces el LSN) asociadas con una elevación de la bilirrubina >2 veces el LSN. Después de la suspensión o interrupción de lumacaftor/ivacaftor, las aminotransferasas disminuyeron a <3 veces el LSN.

Entre 6 pacientes con cirrosis y/o hipertensión portal preexistentes que recibieron lumacaftor/ivacaftor, se observó empeoramiento de la función hepática con elevación de la ALT, AST, bilirrubina y encefalopatía hepática en un paciente. El evento se presentó dentro de los 5 días del inicio de la administración y se resolvió después de la suspensión de lumacaftor/ivacaftor (véase *Advertencias y Precauciones*).

Reacciones Adversas Respiratorias

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas respiratorios (por ej., molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) es más alta en los pacientes tratados

con lumacaftor/ivacaftor (22%). La incidencia de estas reacciones adversas fue más alta en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor que exhibieron menor VEF₁ pretratamiento. En los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, la mayoría de los eventos comenzaron durante la primera semana de tratamiento (véase *Advertencias y Precauciones*).

Anormalidades Menstruales

La incidencia de reacciones adversas menstruales combinadas (por ej., amenorrea, dismenorrea, menorragia, menstruaciones irregulares) fue más alta en las mujeres tratadas con lumacaftor/ivacaftor (10%). Estos eventos se presentaron con mayor frecuencia en el subgrupo de pacientes tratadas con lumacaftor/ivacaftor que estaban empleando anticonceptivos hormonales (27%) versus las que no estaban empleando anticonceptivos hormonales (3%) (véase *Advertencias y Precauciones e Interacciones Farmacológicas*).

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas: Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

No se recibieron informes de sobredosis con LUCAFTOR.

La dosis más alta repetida fue de 1000 mg de lumacaftor una vez al día/450 mg de ivacaftor cada 12 hs administrada a 49 sujetos sanos durante 7 días en un estudio que evaluó el

efecto de lumacaftor/ivacaftor en los electrocardiogramas (ECG). Los eventos adversos informados con un aumento de la incidencia $\geq 5\%$ al comparar el período de administración de lumacaftor 600 mg/ivacaftor 250 mg y el placebo incluyeron: cefalea (29%), elevación de las aminotransferasas (18%) y erupción generalizada (10%).

No existe un antídoto específico contra la sobredosis de LUCAFTOR. El tratamiento consiste en la aplicación de medidas generales de sostén, que incluyen el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C a 30°C.

Presentaciones: envases conteniendo 28, 56 y 120 comprimidos recubiertos.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salu

Certificado N°


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Proyecto de rotulo primario

LUCAFTOR



GADOR S.A.

LUMACAFITOR + IVACAFITOR 200/125 mg

Comprimidos recubiertos

Lote :

Vencimiento:



anmat

Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia



anmat

GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

LUCAFTOR

IVACAFTOR + LUMACAFTOR 125/ 200 MG

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 120 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor	125.000 mg
Lumacaftor	200.000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	30.469 mg
Povidona K25	28.250 mg
Lauril Sulfato de Sodio	6.434 mg
Croscarmelosa Sódica	33.900 mg
Celulosa microcristalina	132.472 mg
Estearato de Magnesio	8.475 mg
Cubierta: (Opadry II 85F28571 Blanco 7,9944 mg + Opadry FX Silver 62W28547 3,00 mg).	
Alcohol polivinílico	3,177 mg
Polietilenglicol	1,986 mg
Dióxido de Titanio	1,176 mg
Talco	1,605 mg
Carboximetilcelulosa Sódica	1,455 mg
Maltodextrina	0,564 mg
Dextrosa monohidrato	0,456 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/ CI 77891)	0,300 mg
Lecitina	0,225 mg

Laca alúminica de rojo punzo 4R (CI 16255)	0,024 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77499)	0,032 mg

POSOLÓGIA: según prescripción médica.

Lote N°:

Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 °C y 30°C.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

PRESENTACIONES

NOTA: Igual rótulo será utilizado para los envases conteniendo **28** y **58** comprimidos recubiertos.

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



12 de septiembre de 2017

DISPOSICIÓN N° 9826

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

CERTIFICADO N° 58466

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000133-16-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IVACAFITOR 125 mg - LUMACAFITOR 200 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

648155



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

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

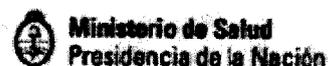
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Buenos Aires, 11 DE SEPTIEMBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 9826

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58466

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: GADOR SA

N° de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LUCAFTOR

Nombre Genérico (IFA/s): IVACAFITOR - LUMACAFITOR

Concentración: 125 mg - 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

Excipiente (s)

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA ACETATO SUCCINATO 30,469 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 25 28,25 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 6,434 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 33,9 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 132,472 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 8,475 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,177 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,605 mg CUBIERTA 1
CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 1,455 mg CUBIERTA 1
MALTODEXTRINA 0,564 mg CUBIERTA 1
DEXTROSA MONOHIDRATO 0,456 mg CUBIERTA 1
PIGMENTO PERLADO CON BASE DE MICA (CI 77019/CI 77891) 0,3 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,986 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,176 mg CUBIERTA 1
LECITINA 0,225 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMINICA DE ROJO PUNZO 4R (CI 16255) 0,024 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,032 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER POR 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES POR 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
CONTENIENDO 7 BLISTERS

ENVASES POR 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 14 BLISTERS

ENVASES CONTENIENDO 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 30
BLISTERS

Presentaciones: 28, 56, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: LUCAFTOR es una combinación de lumacaftor e ivacaftor indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 12 y más años de edad que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR. Si se desconociera el genotipo del paciente, se deberá emplear una prueba de mutación de FQ aprobada para detectar la presencia de mutación F508del en ambos alelos del gen CFTR. Las indicaciones aprobadas quedan supeditadas 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
GADOR S.A.	1256/16	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256/16	DARWIN429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GADOR S.A.	1256/16	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000133-16-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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