



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1678-18-7

VISTO el Expediente n° 1-47-1678-18-7 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada LUCAFTOR / IVACAFTOR - LUMACAFTOR, forma farmacéutica COMPRIMIDO RECUBIERTO, Certificado n° 58.466.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por Disposición ANMAT N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el artículo 3° del Decreto No 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GADOR S.A. para la especialidad medicinal que se denominará LUCAFTOR 100/125, la nueva concentración de LUMACAFTOR 100 mg - IVACAFTOR 125 mg, en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO, cuya composición para los excipientes será: HIDROXIPROPILMETILCELULOSA ACETATO SUCCINATO 30,469 mg, POVIDONA K25 28,25 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 6,431 mg, CROSCARMELOSA SODICA 33,9 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 80,23 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 54,505 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 6,215 mg, COLORANTE AZUL FD&C N°2 LACA LUMINICA 0,006 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI 77492) 0,04 mg, OPADRY II 85F28751 BLANCO (ALCOHOL POLIVINILICO 4,7219 mg, POLIETILENGLICOL 2,4505 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2,9885 mg, TALCO 1,7931) 11,954 mg, OPADRY FX SILVER 62W28547 (CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 0,485 mg, MALTODEXTRINA 0,188 mg, DEXTROSA MONOHIDRATO 0,152 mg, PIGMENTO PERLADO CON BASE DE MICA (CI 77019/ CI 77891) 0,1 mg LECITINA 0,075 mg) 1 mg; a expendirse en BLISTER DE ALU/PVC CRISTAL – PCTFE (ACLAR), en envases que contienen 28, 56 y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; efectuándose la elaboración completa en el establecimiento GADOR S.A. sito en DARWIN 429, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA y un período de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

ARTICULO 2°.- Acéptanse los proyectos de rótulo primario según GEDO N° IF-2019-14386696-APN-DERM#ANMAT; rótulo secundario según GEDO N° IF-2019-14386204; proyecto de prospecto según GEDO N° IF-2019-14387008-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según GEDO N° IF-2019-14387296-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 58.466, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°.- Inscríbese la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con rótulos, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-1678-18-7



ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

LUCAFTOR® 100/125


LUMACAF TOR 100 mg / IVACAF TOR 125 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Lote:

Vencimiento:

GADOR S.A.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1678-18-7 ROTULO PRIMARIO LUCAFTOR 100 125

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.11 13:24:07 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.11 13:24:08 -0300'



ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

LUCAFTOR® 100/125
LUMACAFITOR 100 mg / IVACAFITOR 125 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

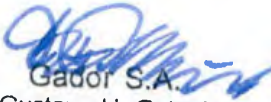
Industria Argentina

Contenido: 120 comprimidos recubiertos

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **LUCAFTOR® 100/125** contiene:

Lumacaftor	100 mg
Ivacaftor.....	125 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato.....	30,469 mg
Povidona K25	28,25 mg
Lauril sulfato de sodio	6,431 mg
Croscarmelosa sódica	33,9 mg
Celulosa microcristalina PH 101	80,23 mg
Celulosa microcristalina PH 102	54,505 mg
Estearato de magnesio	6,215 mg
Alcohol polivinílico ¹⁾	4,7219 mg
Polietilenglicol ¹⁾	2,4505 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	2,9885 mg
Talco ¹⁾	1,7931 mg
Carboximetilcelulosa sódica ²⁾	0,485 mg
Maltodextrina ²⁾	0,188 mg
Dextrosa monohidrato ²⁾	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/ CI 77891) ²⁾	0,1 mg
Lecitina ²⁾	0,075 mg
Colorante azul FD&C N° 2 laca alumínica	0,006 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



Oxido de hierro amarillo (CI 77492)0,04 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a **11,954 mg** de **Opadry II 85F28751 blanco**

²⁾ Componentes que corresponden a **1 mg** de **Opadry FX silver 62W28547**

POSOLOGIA: Según prescripción médica.

Lote N°:

Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

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

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


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° 58.466.

NOTA: Igual rótulo llevarán las presentaciones conteniendo **28** y **56** comprimidos recubiertos.


Gador S A
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S A
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1678-18-7 ROTULO SECUNDARIO LUCAFORT 100 125 (537-538)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.11 13:23:00 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.11 13:23:01 -0300'



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPEPCTO

LUCAFTOR® 100/125
LUMACAFTOR 100 mg / IVACAFTOR 125 mg

Comprimidos recubiertos


Industria Argentina

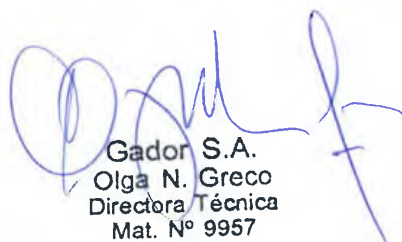
Venta bajo receta archivada

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **LUCAFTOR® 100/125** contiene:

Lumacaftor	100 mg
Ivacaftor.....	125 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato.....	30,469 mg
Povidona K25	28,25 mg
Lauril sulfato de sodio.....	6,431 mg
Croscarmelosa sódica	33,9 mg
Celulosa microcristalina PH 101	80,23 mg
Celulosa microcristalina PH 102	54,505 mg
Estearato de magnesio	6,215 mg
Alcohol polivinílico ¹⁾	4,7219 mg
Polietilenglicol ¹⁾	2,4505 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	2,9885 mg
Talco ¹⁾	1,7931 mg
Carboximetilcelulosa sódica ²⁾	0,485 mg
Maltodextrina ²⁾	0,188 mg
Dextrosa monohidrato ²⁾	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/ CI 77891) ²⁾	0,1 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

Lecitina ²⁾	0,075 mg
Colorante azul FD&C N° 2 laca aluminica	0,006 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,04 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a **11,954 mg de Opadry II 85F28751 blanco**

²⁾ Componentes que corresponden a **1 mg de Opadry FX silver 62W28547**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el sistema respiratorio.

Código ATC: R07AX30

INDICACIONES

LUCAFTOR®100/125 (Lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) es una combinación de lumacaftor e ivacaftor indicado para el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 6 a 11 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*.

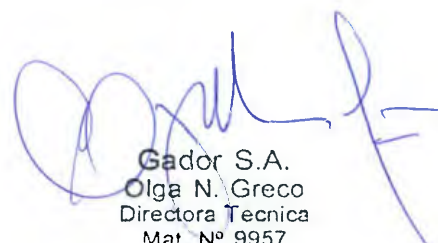
Las indicaciones aprobadas quedan supeditadas a su verificación por estudios confirmatorios.

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL


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 es un corrector de CFTR que mejora la estabilidad conformacional de *F508del*-CFTR, mejorando el procesamiento y circulación de la proteína madura hacia la superficie celular, incrementando de este modo la cantidad de CFTR funcional en la superficie. 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. 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.

Farmacodinamia

Evaluación del Cloruro Sudoral


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

En estudios clínicos, el tratamiento con lumacaftor en monoterapia o en combinación con ivacaftor, demostró una disminución estadísticamente significativa del cloruro en el sudor, en comparación con el placebo.


FARMACOCINÉTICA

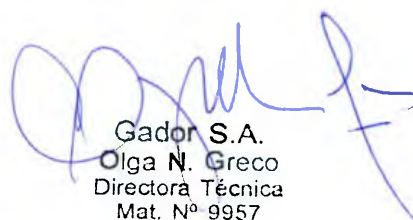
La exposición (AUC) al lumacaftor es aproximadamente 2 veces superior en voluntarios adultos sanos en comparación con la exposición en pacientes con FQ. La exposición al ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Después de la administración 2 veces al día, las concentraciones 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.

Después de la administración oral de 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas en estado postprandial, la media (\pm DE) en estado estacionario para el ABC_{0-12h} y la $C_{m\acute{a}x}$ fueron de 198 (64,8) ng*h/ml y de 25,0 (7,96) ng/ml para lumacaftor, respectivamente, y de 3,66 (2,25) ng*h/ml y de 0,602 (0,304) ng/ml para ivacaftor, respectivamente. Después de la administración oral de 150 mg de ivacaftor en monoterapia cada 12 horas en estado postprandial, las medias (\pm DE) en estado estacionario para el ABC_{0-12h} y la $C_{m\acute{a}x}$ fueron de 9,08 (3,20) ng*h/ml y de 1,12 (0,319) ng/ml, respectivamente.

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de lumacaftor, la exposición de lumacaftor aumentó por lo general de forma proporcional a la dosis en el intervalo de 50 mg a 1000 mg cada 24 horas. La exposición de lumacaftor aumentó aproximadamente 2,0


Gader S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gader S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL




veces cuando se administró con alimentos con contenido graso respecto de las condiciones de ayuno. La mediana (rango) del $t_{m\acute{a}x}$ de lumacaftor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0; 9,0) en estado postprandial.

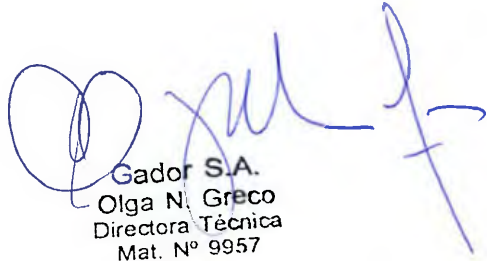
Después de la administración oral de dosis múltiples de ivacaftor en combinación con lumacaftor, la exposición de ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 150 mg cada 12 horas a 250 mg cada 12 horas. La exposición de ivacaftor cuando se administró en combinación con lumacaftor aumentó aproximadamente 3 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso en voluntarios sanos. Por lo tanto, lumacaftor/ivacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasa. La mediana (rango) del $t_{m\acute{a}x}$ de ivacaftor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0; 6,0) en estado postprandial.

Distribución

Aproximadamente el 99 % de lumacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Después de la administración oral de 400 mg cada 12 horas en pacientes con FQ en estado postprandial, se calculó que los volúmenes de distribución aparentes típicos para los compartimentos central y periférico (CV) eran de 23,5 l (48,7 %) y de 33,3 l (30,5 %), respectivamente.

Aproximadamente el 99 % de ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Después de la administración oral de 250 mg de ivacaftor cada 12 horas en combinación con lumacaftor, se calculó que los volúmenes de distribución aparentes típicos para los compartimentos central y periférico (coeficiente de variación en porcentaje [CV]) eran de 95,0 l (53,9 %) y de 201 l (26,6 %), respectivamente.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

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


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. El M1 tiene aproximadamente una sexta parte de la potencia de ivacaftor y se considera farmacológicamente activo. El M6 tiene menos que una cincuentava parte de la potencia de ivacaftor y no se considera farmacológicamente activo.

Eliminación

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). La vida media del lumacaftor es de aproximadamente 26 horas. El clearance típico aparente, CL/F (CV) del lumacaftor se estimó en 2,38 l/h (29,4%) para los pacientes con FQ.

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). En sujetos sanos, la vida media del ivacaftor cuando se


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

administra con lumacaftor es de aproximadamente 9 horas. 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.

Poblaciones Especiales

Población Pediátrica


Las exposiciones son similares entre la población adulta y la población pediátrica según los análisis (farmacocinéticos) poblacionales como se muestra a continuación en la **Tabla 1**:

Tabla 1: Exposición media (DE) de lumacaftor e ivacaftor en pacientes pediátricos			
Grupo de edad	Dosis	AUC_{ee} (DE) media de lumacaftor (µg/ml*h)	AUC_{ee} (DE) media de ivacaftor (µg/ml*h)
Pacientes de 6 a 11 años	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas	203 (57,4)	5,26 (3,08)

Género

Se evaluó la farmacocinética de lumacaftor 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 relevantes en los parámetros farmacocinéticos del lumacaftor e ivacaftor entre los varones y las mujeres. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Disfunción Renal


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957




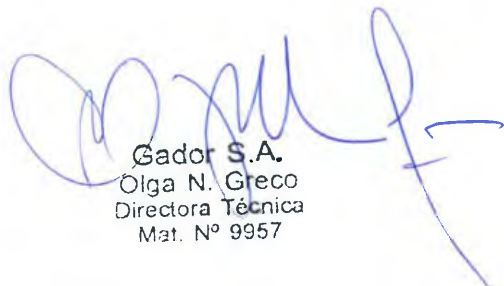
ORIGINAL

No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos con lumacaftor/ivacaftor en pacientes con disfunción renal. En un estudio farmacocinético de lumacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de lumacaftor y de sus metabolitos en orina. 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. El análisis de la farmacocinética poblacional del aclaramiento frente al aclaramiento de la creatinina no muestra ninguna tendencia en los sujetos con insuficiencia renal leve o moderada. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, se recomienda precaución si se administra lumacaftor/ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal. (*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 superiores (AUC_{0-12hs} en aproximadamente el 50% y C_{max} en aproximadamente el 30%) en comparación con sujetos sanos con características demográficas homólogas. Por lo tanto, la dosis de LUCAFTOR® debe reducirse a dos comprimidos por la mañana y a un comprimido 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 no llegue al 50%. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15), pero se espera que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, lumacaftor/ivacaftor se debe utilizar con precaución a una dosis máxima de un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche, o menos, en pacientes con insuficiencia hepática grave tras sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento (*véase Posología y Forma de Administración, Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas y Empleo en Poblaciones Especiales*).

Pacientes de edad avanzada

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


POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN


Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir LUCAFTOR®. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado para confirmar la presencia de la mutación *F508del* en ambos alelos del gen *CFTR*.

Posología

Para las recomendaciones posológicas habituales, ver la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis recomendada de LUCAFTOR® 100/125 (Lumacaftor 100mg / Ivacaftor 125mg) recomendada		
Edad	Dosis de LUCAFTOR® 100/125 (Lumacaftor 100mg/ Ivacaftor 125mg)	Dosis diaria total
6 a 11 años	Dos comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas	400 mg de lumacaftor/ 500 mg de ivacaftor


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957



ORIGINAL

LUCAFTOR® se debe tomar con alimentos que contengan grasas. Se debe ingerir una comida que contenga grasas justo antes o justo después de la administración.

Ejemplos de alimentos con contenido graso incluyen huevos, palta, nueces, manteca, productos lácteos (tales como leche entera, queso y yogur), etc.

Olvido de dosis

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*).

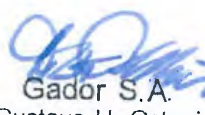
Poblaciones especiales

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

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 una dosis reducida en pacientes con disfunción hepática severa después de considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento.

Para los ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ver la **Tabla 3**


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



Tabla 3: Recomendaciones sobre el ajuste de la dosis en pacientes de 6 a 11 años con insuficiencia hepática


Insuficiencia hepática	Ajuste de la dosis	Dosis diaria total
Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A)	No es necesario ajustar la dosis	400 mg de lumacaftor + 500mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B)	2 comprimidos por la mañana + 1 comprimido por la noche (12 horas más tarde)	300 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)	1 comprimido cada 12 horas (o una dosis menor)	200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (o una dosis menor)

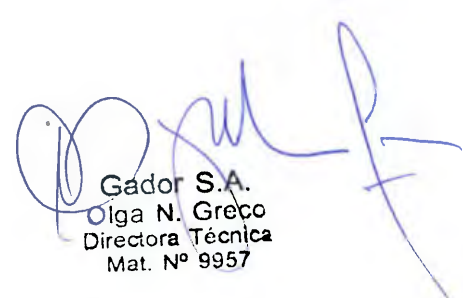
Pacientes con Disfunción Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución si se utiliza LUCAFTOR® en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal. (Véase advertencias y precauciones)

Pacientes de edad avanzada

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957



ORIGINAL

Población pediátrica

La forma farmacéutica comprimidos recubiertos no resulta apropiada para menores de 6 años.

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), se debe reducir la dosis de LUCAFTOR® a 1 comprimido diario (dosis diaria total de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 6 a 11 años) durante la primera semana de tratamiento. 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.

Forma de administración


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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

Lumacaftor/ivacaftor no es eficaz en pacientes con FQ con la mutación *F508del* en un alelo más el segundo alelo con una mutación previsible de originar una falta de producción de CFTR o que no responde a ivacaftor *in vitro*

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


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

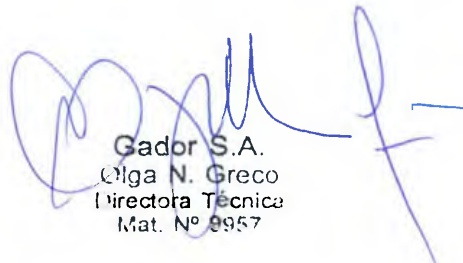
Empleo en Pacientes con Enfermedad Hepática Avanzada

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 lumacaftor/ivacaftor. Emplear LUCRAFTOR® con precaución en pacientes con hepatopatía avanzada y sólo si los beneficios superan los riesgos. Si LUCRAFTOR® 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 lumacaftor/ivacaftor. En algunos casos, estas


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653 713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL


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 LUCAFTOR[®], 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.

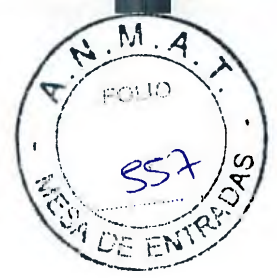
En el caso de un aumento significativo de ALAT o ASAT, con o sin un aumento de la bilirrubina (ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN], o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con valores de bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración de lumacaftor/ivacaftor y hacer un seguimiento estrecho de las pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los 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 lumacaftor/ivacaftor en comparación con los que recibieron placebo. Se observaron acontecimientos respiratorios graves con más frecuencia en pacientes con un porcentaje predicho de VEF₁ (ppVEF₁) <40, que pueden dar lugar a la suspensión del medicamento. La experiencia clínica en pacientes con un ppVEF₁ <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 VEF₁ en algunos pacientes tras iniciar el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor. No existe ninguna experiencia de inicio del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

pacientes con una exacerbación pulmonar, por lo que no se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes que presenten dicho cuadro. (Véase *Reacciones Adversas*).

Efecto sobre la presión arterial

Se ha observado incremento de la presión arterial en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. La presión arterial debería ser monitoreada periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento.

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectación de la visión en pacientes pediátricos tratados con con lumacaftor/ivacaftor e ivacaftor en monoterapia. 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®.


Insuficiencia renal

Se recomienda precaución si se utiliza lumacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal.

Pacientes después de un trasplante de órganos

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

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

En base a la exposición a las dosis indicadas, se considera que el perfil de interacciones medicamentosas para 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas es el mismo que para 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas.

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

Probabilidad de que Lumacaftor/Ivacaftor afecte a otros Fármacos

Sustratos de CYP3A


El lumacaftor es un potente inductor de CYP3A. No se recomienda la coadministración de con sustratos sensibles de CYP3A o sustratos de CYP3A con estrecho índice terapéutico (*véase Farmacocinética*), tales como:

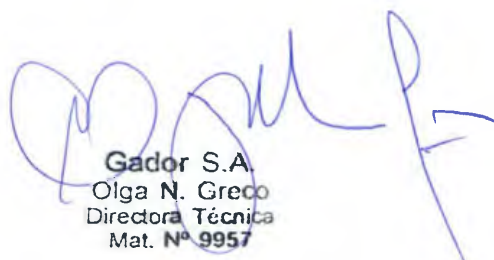
Benzodiazepinas: midazolam, triazolam (considerar una alternativa a estas benzodiazepinas).

Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus (evitar el empleo de LUCAFTOR®)

Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Se espera que el efecto neto del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor sea la inducción potente de CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de CYP3A puede disminuir la exposición de estos sustratos.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

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 uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor puede alterar (es decir, aumentar o disminuir) la exposición de los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9, disminuir la exposición de los sustratos de CYP2C19 y disminuir considerablemente la exposición de los sustratos CYP2B6.


Sustratos de gp-P

Los estudios *in vitro* indicaron que lumacaftor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Además, en un estudio clínico con ivacaftor en monoterapia se demostró que ivacaftor es un inhibidor débil de P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de P-gp (p. ej., digoxina) puede alterar la exposición de estos sustratos.

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 cuando se administra junto con un inhibidor de CYP3A, exceda el nivel observado cuando se lo administra 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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Grecco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

CYP3A, reducir la dosis de LUCAFTOR® a 1 comprimido diario (dosis diaria total de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 6 a 11 años) durante la primera semana de tratamiento para tener en cuenta el efecto inductor 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

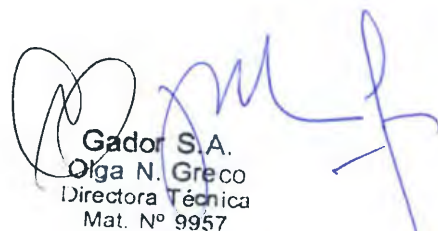
Ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y de CYP3A5.

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

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

Potencial de lumacaftor/ivacaftor de interactuar con los transportadores


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

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 LUCAFTOR® con medicamentos que inhiben la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de lumacaftor. Lumacaftor inhibe el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3. Lumacaftor e ivacaftor son inhibidores de la BCRP. La administración conjunta de LUCAFTOR® con medicamentos que son sustratos del transporte mediado por OAT1/3 y BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos. Lumacaftor e ivacaftor no son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3 ni del transportador de cationes orgánicos (OCT) 1 y 2. Ivacaftor no es un inhibidor de OAT1 y OAT3.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

En la **Tabla 4** se muestra el efecto establecido o previsto de lumacaftor/ivacaftor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en lumacaftor/ivacaftor. La información recogida en esta tabla procede mayoritariamente de estudios *in vitro*. Las recomendaciones facilitadas en "Comentario clínico" en la Tabla 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 4: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase del medicamento concomitante:	Efecto	Comentario clínico
Nombre del principio activo		
Medicamentos concomitantes de mayor relevancia clínica		
Antialérgicos:		



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

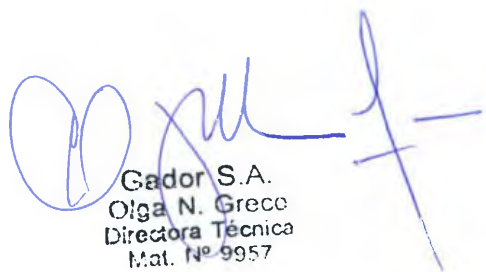

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

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 lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia.
fexofenadina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ fexofenadina Debido a la posible inducción o inhibición de la P-gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de fexofenadina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor 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 lumacaftor/ivacaftor cuando se inicia el tratamiento con claritromicina o con telitromicina en pacientes que toman lumacaftor/ivacaftor. Se debe reducir la dosis de lumacaftor/ivacaftor a un comprimido al día durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman claritromicina o telitromicina. Se debe considerar un antibiótico alternativo, como azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor 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 lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con eritromicina. Se debe considerar un antibiótico alternativo a eritromicina, como azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor 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	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anticonvulsivantes. Las exposiciones de



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

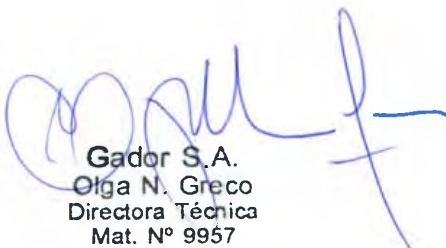

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957



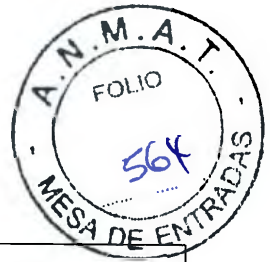
ORIGINAL

	CYP3A por LUM	ivacaftor y del anticonvulsivante pueden verse significativamente disminuidas, lo que puede reducir la eficacia de ambos principios activos.
Antimicóticos: itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por estos antimicóticos ↓ 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 lumacaftor/ivacaftor cuando se inician estos antimicóticos en pacientes que toman lumacaftor/ivacaftor. Se debe reducir la dosis de lumacaftor/ivacaftor a un comprimido al día durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman estos antimicóticos. No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos antimicóticos. Los pacientes deben ser estrechamente controlados para detectar infecciones micóticas intercurrentes si dichos medicamentos son necesarios. Lumacaftor/ivacaftor 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 lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con fluconazol. Puede ser necesario aumentar la dosis de fluconazol para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de fluconazol, lo que puede reducir su eficacia.
Antiinflamatorios: ibuprofeno	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofeno Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de ibuprofeno para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de ibuprofeno, lo que puede reducir su eficacia.
Antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por los antimicobacterianos	



Gador S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957

ORIGINAL



	<p>↓ rifabutina Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p> <p>↔ rifampicina, rifapentina</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ ivacaftor con estos antimicrobianos. La exposición de ivacaftor se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>Puede ser necesario aumentar la dosis de rifabutina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ ivacaftor puede disminuir la exposición de rifabutina, lo que puede reducir su eficacia.</p>
<p>Benzodiazepinas: midazolam, triazolam</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ midazolam, triazolam Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estas benzodiazepinas. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá las exposiciones de midazolam y triazolam, lo que reducirá su eficacia.</p>
<p>Anticonceptivos hormonales: etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos</p>	<p>↓ etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos Debido a la inducción de CYP3A/UGT por LUM</p>	<p>Los anticonceptivos hormonales, incluidos los orales, inyectables, transdérmicos e implantables, no se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran junto con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales, lo que puede reducir su eficacia.</p>
<p>Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizados tras un trasplante de órganos)</p>	<p>↔LUM, IVA</p> <p>↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Debido a la inducción de CYP3A por LUM</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos inmunosupresores. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de estos inmunosupresores, lo que puede reducir la eficacia de los mismos. No se ha estudiado el uso de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con un trasplante de órganos.</p>
<p>Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM</p>	<p>Puede ser necesario aumentar la dosis de estos inhibidores de la bomba de protones para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de estos inhibidores de la bomba de protones, lo que puede reducir su eficacia.</p>
<p>Fitoterapias: hierba de San Juan</p>	<p>↔ LUM</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con la hierba de San</p>



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

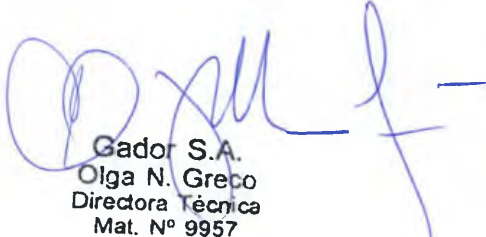

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

(<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por la hierba de San Juan	Juan. La exposición de ivacaftor se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.
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. Lumacaftor/ivacaftor 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 lumacaftor/ivacaftor. Puede ser necesario ajustar la dosis de dabigatrán para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de dabigatrán.
warfarina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarina Debido a la posible inducción o inhibición de CYP2C9 por LUM	Se debe controlar el índice internacional normalizado (INR) cuando se requiere la administración conjunta de warfarina con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor 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. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.
bupropión	↔ LUM, IVA ↓ bupropión Debido a la inducción de CYP2B6 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de bupropión para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor 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. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

Antihistamínicos H2: ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ ranitidina Debido al potencial de inducción o inhibición de P-gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor 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. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de repaglinida, lo que puede reducir su eficacia.
Nota: ↑ = aumentar, ↓ = reducir, ↔ = sin cambios; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor. *Según los estudios clínicos de interacciones medicamentosas. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son las previstas.		

Falsos positivos en las pruebas de detección de THC en orina

Se han comunicado casos de falsos positivos en las pruebas de detección de tetrahidrocannabinol (THC) en orina en pacientes que reciben lumacaftor/ivacaftor. Se debe considerar un método de confirmación alternativo para verificar los resultados.


Población pediátrica

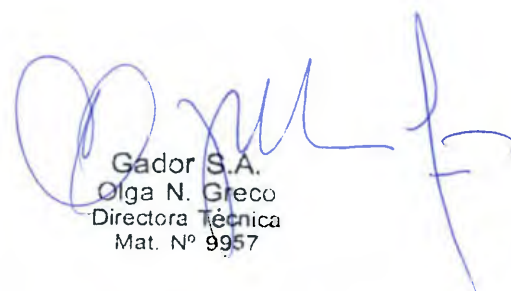
Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Empleo en poblaciones especiales

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de lumacaftor/ivacaftor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, observándose efectos con ivacaftor únicamente con dosis maternas.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

tóxicas Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de lumacaftor/ivacaftor durante el embarazo, a no ser que el estado clínico de la madre lo requiera

Lactancia

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

Fertilidad

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

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


Empleo en Pediatría

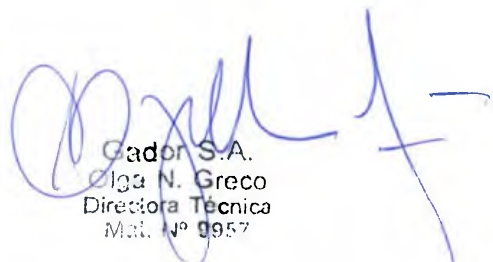
La forma farmacéutica comprimidos recubiertos no resulta apropiada para menores de 6 años.

Empleo en Geriatría

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

Disfunción Hepática


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
M.C.I. Nº 9957



ORIGINAL

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) y disfunción hepática severa (Child-Pugh Clase C), se requiere ajuste de dosis (*Véase Posología, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*)

Disfunción Renal

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


La experiencia clínica en pacientes con un ppVEF₁ <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 VEF₁ en algunos pacientes tras iniciar el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor. No existe ninguna experiencia de inicio del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en pacientes con una exacerbación pulmonar, por lo que no se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes que presenten dicho cuadro. (*Véase Reacciones Adversas*).

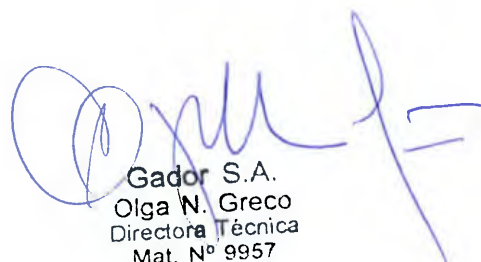
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ivacaftor, uno de los componentes de LUCAFTOR®, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Ivacaftor puede producir mareos.

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

Carcinogenicidad, mutagenicidad, daño a la fertilidad


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

Lumacaftor


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

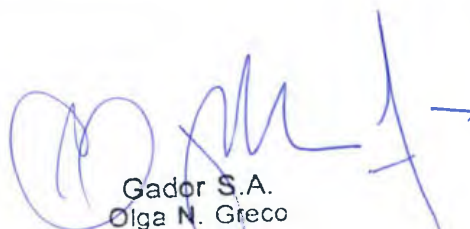
Ivacaftor

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

Farmacología de seguridad

Ivacaftor produjo un efecto inhibitor dependiente de la concentración en las corrientes de cola de hERG (gen humano relacionado con el éter-a-go-go), con una CI_{15} de $5,5 \mu M$, en comparación con la $C_{máx}$ ($1,5 \mu M$) de ivacaftor a las dosis terapéuticas de lumacaftor/ivacaftor. Sin embargo, no se observó una prolongación del intervalo QT inducida por ivacaftor en un estudio de telemetría en perros a dosis únicas de hasta 60 mg/kg , ni en las determinaciones del ECG de los estudios de dosis repetidas de hasta 1 año de duración al nivel de dosis de 60 mg/kg/día en perros ($C_{máx}$ después de 365 días = $36,2$ a $47,6 \mu M$). Ivacaftor produjo un aumento relacionado con la dosis, aunque transitorio,


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957




ORIGINAL

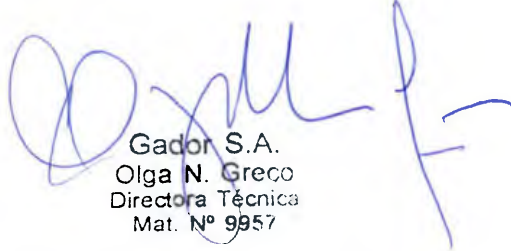
en los parámetros de la presión sanguínea en perros con dosis orales únicas de hasta 60 mg/kg. No se observaron cambios significativos en el intervalo QTc o en la presión sanguínea en un estudio clínico exhaustivo del intervalo QT que evaluó 600 mg de lumacaftor una vez al día/250 mg de ivacaftor cada 12 horas o 1000 mg de lumacaftor una vez al día/450 mg de ivacaftor cada 12 horas, lo que demuestra que estos hallazgos no clínicos no tienen relevancia en la práctica clínica.

Embarazo y fertilidad

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

Ivacaftor afectó negativamente a los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en las ratas macho y hembra con 200 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 11 y 7 veces, respectivamente, las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de ivacaftor de lumacaftor/ ivacaftor en función de las 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 embrifetal en esta especie) cuando las hembras recibieron las dosis antes y al principio de la gestación. No se


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

observaron efectos en los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en los machos y las hembras con ≤ 100 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 8 y 5 veces, respectivamente, las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de ivacaftor de lumacaftor/ivacaftor, en función de las 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 embrionario en esta especie).


Desarrollo perinatal y posnatal


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

Animales jóvenes

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

Lumacaftor e ivacaftor


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL




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

REACCIONES ADVERSAS

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

Las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos en pacientes de 12 años de edad y mayores, y en pacientes de 6 a 11 años de edad homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* se presentan en la **tabla 5** y se enumeran conforme al sistema de clasificación de 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 frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$) frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y en pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis*



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

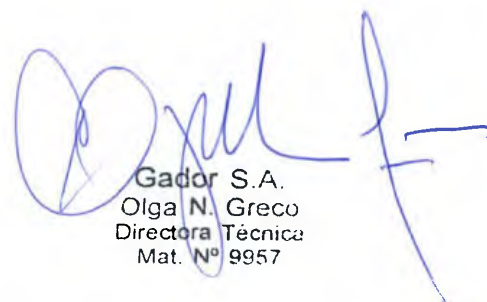

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



	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 bucofaringeo, congestión de los senos paranasales*, rinorrea, eritema faríngeo*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal*, dolor abdominal alto, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Flatulencia, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de las aminotransferasas
	Poco frecuentes	Hepatitis colestásica†
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema
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*


Gador S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. Nº 9957



ORIGINAL

	Frecuentes	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre
	Poco frecuentes	Aumento de la presión sanguínea

*Reacciones adversas y frecuencias observadas en estudios clínicos con pacientes que recibieron ivacaftor en monoterapia (un componente de LUCAFTOR®).

† 1 paciente de 738

‡ 2 pacientes de 738

Descripción de Reacciones Adversas seleccionadas:


Reacciones Adversas Relacionadas con el Hígado

La incidencia de reacciones adversas asociadas a las aminotransferasas fue del 5,1% en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y del 4,6% en los pacientes tratados con placebo.

Siete pacientes que recibieron lumacaftor/ivacaftor presentaron reacciones adversas graves asociadas al hígado con aumento de las aminotransferasas, incluidos 3 casos de aumento simultáneo de la bilirrubina total. Tras interrumpir la administración de lumacaftor/ivacaftor, los resultados de las pruebas de la función hepática volvieron a los valores basales o mejoraron sustancialmente en todos los pacientes

Entre los 7 pacientes con cirrosis preexistente y/o hipertensión portal tratados con lumacaftor/ivacaftor en los estudios de fase III controlados con placebo, se observó un empeoramiento de la función hepática con aumentos de ALAT, ASAT y bilirrubina, y encefalopatía hepática en un paciente. El acontecimiento ocurrió en los 5 días siguientes al inicio del tratamiento y remitió tras interrumpir lumacaftor/ivacaftor.

Tras la comercialización, se notificaron casos de descompensación de la función hepática, incluido fallo hepático que da lugar a la muerte, en pacientes con FQ con cirrosis preexistente junto con hipertensión portal tratados con lumacaftor/ivacaftor


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

Reacciones Adversas Respiratorias

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas respiratorios (por ej., molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) fue más alta en los pacientes que exhibieron menor VEF₁ pretratamiento.

Aproximadamente las tres cuartas partes de los acontecimientos comenzaron durante la primera semana de tratamiento y en la mayoría de los pacientes remitieron sin interrumpir el tratamiento. La mayor parte de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no causaron la interrupción del tratamiento.

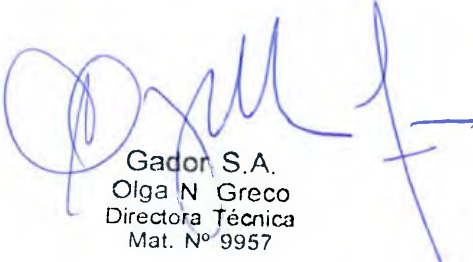
Se observó en pacientes de 12 años de edad y mayores con enfermedad pulmonar avanzada (ppVEF₁ <40) (ppVEF₁ medio basal de 29,1 [intervalo: 18,3 a 42,0]), una incidencia de acontecimientos respiratorios del 65,2 %.

De los pacientes que comenzaron lumacaftor/ivacaftor a la dosis completa (dos comprimidos cada 12 hs.), 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.

Anormalidades Menstruales

La incidencia de reacciones adversas menstruales combinadas (por ej., amenorrea, dismenorrea, menorragia, menstruaciones irregulares, metrorragia, oligomenorrea y polimenorrea) fue más alta en las mujeres tratadas con lumacaftor/ivacaftor (9,9%) que aquellas tratadas con placebo. Estos eventos se presentaron con mayor frecuencia en el


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

subgrupo de pacientes tratadas con lumacaftor/ivacaftor que estaban empleando anticonceptivos hormonales (25%) versus las que no los estaban empleando (3,5%)

La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada, y no fueron graves. Entre las mujeres tratadas con lumacaftor/ivacaftor, aproximadamente dos tercios de estas reacciones remitieron y la mediana de duración fue de 10 días.

Aumento de la presión sanguínea

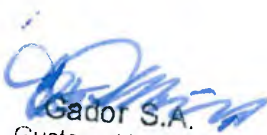
Se notificaron reacciones adversas relacionadas con el aumento de la presión sanguínea en el 0,9 % de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.


En los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor (valor basal medio: 114 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica), el aumento máximo desde el valor basal de la presión sanguínea sistólica y diastólica media fue de 3,1 mmHg y 1,8 mmHg, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo (valor basal medio: 114 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica), el aumento máximo desde el valor basal de la presión sanguínea sistólica y diastólica 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 lumacaftor/ivacaftor, respectivamente, en comparación con el 1,6 % y el 0,5% de los pacientes tratados con placebo.

Población pediátrica

Se evaluaron los datos de seguridad de pacientes pediátricos de 6 a 11 años y de pacientes pediátricos de 12 a 17 años con FQ homocigotos para la mutación de *F508del* y que fueron tratados con lumacaftor/ivacaftor.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 6 a 17 años de edad) es por lo general coherente con el de los pacientes adultos.

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

Acontecimientos hepatobiliares


Durante un estudio clínico en pacientes de 6 a 11 años de edad, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 5,3 %, 8,8 % y 19,3 %. Ningún paciente presentó niveles de bilirrubina total >2 veces el LSN. La administración de lumacaftor/ivacaftor se mantuvo o se reanudó satisfactoriamente tras la interrupción en todos los pacientes con aumento de las aminotransferasas, excepto en 1 paciente que suspendió el tratamiento de forma permanente.

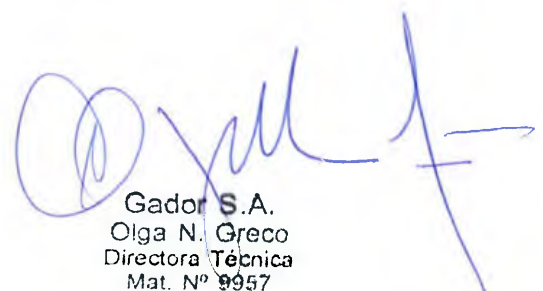
Durante otro estudio clínico también en pacientes de 6 a 11 años de edad, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 1,0 %, 4,9 % y 12,6% en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, y del 2,0 %, 3,0 % y 7,9% en los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente presentó niveles de bilirrubina total >2 veces el LSN. Dos pacientes del grupo de lumacaftor/ivacaftor y dos pacientes del grupo de placebo suspendieron el tratamiento de forma permanente debido al aumento de las aminotransferasas.

Acontecimientos respiratorios

Durante un estudio clínico en pacientes de 6 a 11 años de edad (el ppVEF1 medio basal fue de 91,4), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 6,9 %.

Durante otro estudio clínico también en pacientes de 6 a 11 años de edad (el ppVEF1 medio basal fue de 89,8), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 18,4% en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y del 12,9% en los pacientes tratados con


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

placebo. Se observó un descenso del ppVEF1 al inicio del tratamiento durante las evaluaciones de espirometría seriadas tras la administración. El cambio absoluto desde antes de la administración hasta 4-6 horas después de la administración fue de -7,7 el día 1 y de -1,3 el día 15 en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. El descenso observado tras la administración había remitido para la semana 16.

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/fvq_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 existe un antídoto específico contra la sobredosis de lumacaftor/ivacaftor. 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.

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

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

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

Siguiendo pautas internacionales, LUCAFTOR® se encuentran adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28, 56 y 120 comprimidos recubiertos.

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

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


GADOR S.A.

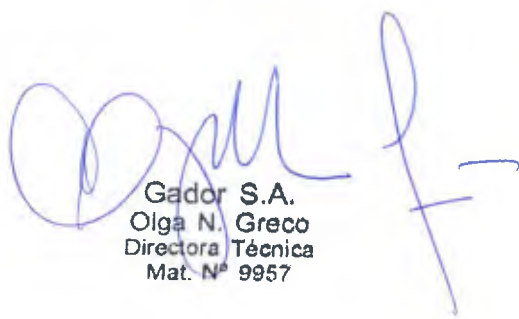
Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.466.

Fecha de última revisión: ____/____/____


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1678-18-7 PROSPECTO Prod LUCAFTOR 100 125 (543 a 579)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.11 13:24:50 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.11 13:24:51 -0300'



ORIGINAL

INFORMACION PARA EL PACIENTE

LUCAFTOR® 100/125
LUMACAFITOR 100 mg / IVACAFITOR 125 mg

Comprimidos recubiertos


Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **LUCAFTOR® 100/125** contiene:

Lumacaftor	100 mg
Ivacaftor.....	125 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato.....	30,469 mg
Povidona K25	28,25 mg
Lauril sulfato de sodio.....	6,431 mg
Croscarmelosa sódica	33,9 mg
Celulosa microcristalina PH 101	80,23 mg
Celulosa microcristalina PH 102	54,505 mg
Estearato de magnesio.....	6,215 mg
Alcohol polivinílico ¹⁾	4,7219 mg
Polietilenglicol ¹⁾	2,4505 mg
Dióxido de titanio ¹⁾	2,9885 mg
Talco ¹⁾	1,7931 mg
Carboximetilcelulosa sódica ²⁾	0,485 mg
Maltodextrina ²⁾	0,188 mg
Dextrosa monohidrato ²⁾	0,152 mg
Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/ CI 77891) ²⁾	0,1 mg


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

Lecitina ²⁾	0,075 mg
Colorante azul FD&C N° 2 laca aluminica	0,006 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,04 mg

¹⁾ Componentes que corresponden a **11,954 mg** de **Opadry II 85F28751 blanco**


²⁾ Componentes que corresponden a **1 mg** de **Opadry FX silver 62W28547**

Lea toda la información de **LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg)** detenidamente antes de que el niño empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para el niño.

- Conserve esta guía, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE AL MEDICO DEL NIÑO.**
- Este medicamento se le ha recetado solamente al niño, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que el niño , ya que puede perjudicarlos.
- Si el niño experimenta efectos indeseables, consulte al médico, incluso si se trata de efectos indeseables que no aparecen en esta información.

¿Qué es **LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg)** y para que se utiliza?

LUCAFTOR®100/125 (Lumacaftor100mg/ Ivacaftor 125mg) es un medicamento empleado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 a 11 años de edad que tienen un cambio específico (llamado mutación *F508del*) que afecta al gen de una proteína llamada regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), que desempeña un papel importante en la regulación del flujo del moco en los pulmones. Las personas con esta mutación producirán una proteína CFTR anormal. Las células contienen dos copias del gen *CFTR*.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

LUCAFTOR® se utiliza en pacientes en quienes la mutación *F508del* afecta a las dos copias.

LUCAFTOR® no debe utilizarse en pacientes que no tengan dos copias de la mutación *F508del* en el gen *CFTR*.

LUCAFTOR® es un comprimido que contiene dos principios activos, lumacaftor e ivacaftor. 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.

¿Qué necesita saber antes de que el niño empiece a tomar LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg)?


No tome LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg)

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

Consulte al médico del niño antes de que empiece a tomar LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) si le han dicho que el niño tiene enfermedad hepática o renal, ya que podrá ser necesario que el médico realice un ajuste la dosis.

Pueden alterarse las pruebas del hígado en los análisis de sangre en algunas personas que toman LUCAFTOR®. Consulte al médico del niño inmediatamente si el niño tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrían indicar problemas de hígado:

- Dolor o molestia en la zona superior derecha del abdomen
- Piel o blanco de los ojos de color amarillo
- Pérdida de apetito


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

- Náuseas o vómitos
- Orina oscura
- Confusión.

El médico le hará análisis de sangre al niño para comprobar cómo está funcionando el hígado antes y mientras esté tomando LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg), sobre todo durante el primer año.


Se han observado acontecimientos respiratorios como dificultad respiratoria u opresión en el pecho en pacientes al comienzo del tratamiento con LUCAFTOR®, especialmente en pacientes con deterioro de la función pulmonar. Si la función pulmonar del niño está deteriorada, el médico puede realizarle un seguimiento estrecho cuando comience el tratamiento con LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg).

Se ha observado un aumento de la tensión arterial en algunos pacientes tratados con LUCAFTOR®. El médico del niño puede realizarle un seguimiento de la tensión arterial durante el tratamiento.

En algunos niños y adolescentes tratados con lumacaftor/ivacaftor e ivacaftor solo (uno de los componentes de LUCAFTOR®), se ha observado una anomalía en el cristalino del ojo (catarata) sin ningún efecto en la visión. El médico puede realizarle al niño algunas exploraciones en los ojos antes y durante el tratamiento.

LUCAFTOR® no debe utilizarse en pacientes que no tengan dos copias de la mutación *F508del* en el gen *CFTR*.

LUCAFTOR® no está recomendado en pacientes que se hayan sometido a un trasplante de órganos.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

Niños menores de 6 años


La forma farmacéutica comprimidos recubiertos no resulta apropiada para menores de 6 años. Por lo tanto, no debe utilizarse en dichos pacientes.

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

Infórmele al médico del niño acerca de todos los medicamentos que esté tomando el niño, 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®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) cuando se administra junto con determinados medicamentos.

En especial, consulte al médico, si el niño toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Antibióticos (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias), por ejemplo: telitromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, eritromicina
- Anticonvulsivantes (se utilizan para el tratamiento de las convulsiones [crisis epilépticas]), por ejemplo: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína
- Benzodiazepinas (se utilizan para el tratamiento de la ansiedad, insomnio, agitación, etc.), por ejemplo: midazolam, triazolam
- Antifúngicos (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos), por ejemplo: fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Inmunosupresores (se utilizan después de un trasplante de órganos), por ejemplo: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

- Medicamentos a base de plantas, por ejemplo: Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Antialérgicos (se utilizan para el tratamiento de las alergias y/o el asma), por ejemplo: montelukast, fexofenadina
- Antidepresivos (se utilizan para el tratamiento de la depresión), por ejemplo: citalopram, escitalopram, sertralina, bupropión
- Antiinflamatorios (se utilizan para el tratamiento de la inflamación), por ejemplo: ibuprofeno
- Antagonistas H2 (se utilizan para disminuir el ácido en el estómago), por ejemplo: ranitidina
- Glucósidos cardiacos (se utilizan para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardiaco anormal llamado fibrilación auricular), por ejemplo: 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 ejemplo: warfarina, dabigatrán
- Anticonceptivos (se utilizan para evitar el embarazo): anticonceptivos orales, inyectables e implantables así como parches anticonceptivos; pueden incluir etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos. No se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran con LUCAFTOR®.
- Corticoesteroides (se utilizan para tratar la inflamación): metilprednisolona, prednisona


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

- Inhibidores de la bomba de protones (se utilizan para tratar la enfermedad por reflujo ácido y las úlceras): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Hipoglucemiantes orales (se utilizan para tratar la diabetes tipo 2): repaglinida

Se han comunicado casos de falsos positivos en las pruebas de detección de tetrahidrocannabinol (THC; un componente activo en el cannabis) en orina de pacientes que reciben lumacaftor/ivacaftor. El médico del niño puede solicitar otra prueba para verificar los resultados.

Sepa qué medicamentos está utilizando el niño. Haga una lista de estos medicamentos y muéstresela al médico cuando le receten al niño un nuevo medicamento.

En el caso de embarazo debe consultar al médico antes de utilizar este medicamento. Puede que sea mejor, de ser posible, evitar el uso de LUCAFTOR® durante el embarazo.


Se desconoce si lumacaftor o ivacaftor se excretan en la leche materna. En caso de dar el pecho, debe consultar al médico antes de tomar LUCAFTOR®; él decidirá la conducta más apropiada a seguir.

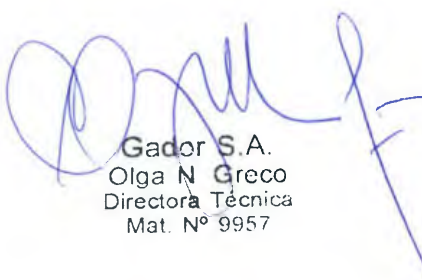
¿Cómo tomar LUCAFTOR® 100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg)?

•Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico del niño. En caso de duda, consulte de nuevo al médico.

El médico determinará la dosis correcta para el niño.

LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) se toma por vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros. No se mastican, rompen ni se disuelven. Se puede comenzar a tomar LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) cualquier día de la semana.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

Es importante tomar LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) con alimentos que contengan grasas para obtener los niveles adecuados del medicamento en el organismo. Se debe ingerir una comida rica en grasas justo antes o justo después de tomar LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg). Las comidas recomendadas dentro de las indicaciones nutricionales standard para los pacientes con Fibrosis Quística contienen adecuadas cantidades de grasa. Ejemplos de comidas ricas en grasas son las preparadas con manteca o aceites o las que contienen huevos, los quesos, frutos secos, leche entera y derivados de la misma, yogurt, chocolate o carnes

•Si olvidó dar LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) al niño


Dele la dosis olvidada con alimentos que contengan grasas si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que el niño tenía que haber tomado el comprimido. De lo contrario, espere hasta que le toque tomar la siguiente dosis de la forma habitual. No le dé 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida

•Infórmele al médico del niño si suspendiera la toma de LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) durante más de 1 semana. El médico podrá necesitar modificar la dosis de LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) o de otros medicamentos que esté tomando

- Si el niño toma más LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) del que debe

Consulte con el médico inmediatamente. Si puede, enséñele el medicamento del niño y este prospecto. El niño puede presentar efectos indeseables.

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

¿Qué debe evitar el niño mientras esté tomando LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg)?

Se han notificado mareos en pacientes que recibieron ivacaftor, un componente de LUCAFTOR®. LUCAFTOR®100/125 (lumacaftor100mg/ivacaftor125mg) puede hacer que el niño se maree. Se recomienda que el niño no use bicicleta ni haga nada que requiera una atención absoluta hasta que los síntomas desaparezcan.

¿Cuáles son los posibles efectos indeseables de LUCAFTOR®?


Al igual que todos los medicamentos, LUCAFTOR® puede producir efectos indeseables, aunque no todas las personas los sufran.

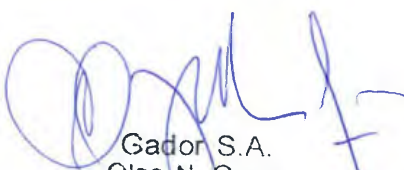
Los efectos indeseables de LUCAFTOR® e ivacaftor administrado solo (una de las sustancias activas de LUCAFTOR®) se enumeran a continuación y pueden ocurrir con el uso de LUCAFTOR®.

Los efectos indeseables graves de LUCAFTOR® incluyen aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en la sangre, daño hepático y empeoramiento de la enfermedad hepática grave preexistente. El empeoramiento del funcionamiento del hígado puede ser mortal. Estos efectos indeseables graves son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Avise al médico del niño de inmediato si experimenta alguno de los siguientes síntomas:

- Dolor o molestias en la parte superior derecha del abdomen.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- Pérdida de apetito.
- Náuseas o vómitos.
- Confusión.
- Orina de color oscuro.


Otros efectos indeseables según su frecuencia son:

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

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


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957




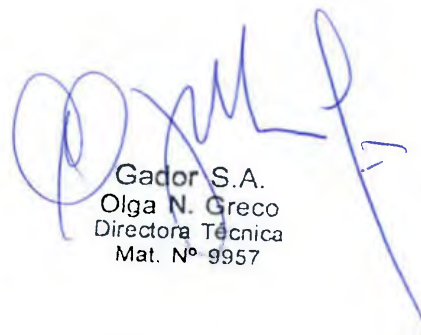
ORIGINAL

- 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
- Aumento de una enzima en la sangre (creatinfosfoquinasa en sangre)
- Menstruaciones irregulares o dolor menstrual
- Dolor de oído, molestia en el oído*
- Pitidos en los oídos*
- Enrojecimiento en el interior de los oídos*
- Trastorno del oído interno (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- Bulto en la mama*

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

- Anomalías menstruales que incluyen ausencia de menstruaciones o menstruaciones infrecuentes, o sangrado menstrual más frecuente o más abundante
- Aumento de la tensión arterial
- Taponamiento de los oídos*


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

- Inflamación de la mama*
- Agrandamiento de las mamas*
- Cambios o dolor en los pezones*

**Efectos adversos observados con ivacaftor solo.*

Efectos adversos en niños

Los efectos adversos observados en niños son similares a los observados en adultos y adolescentes.

Infórmele al médico del niño si presenta algún efecto indeseable que le ocasione molestias o que no desaparece.


Estos no son todos los posibles efectos indeseables de LUCAFTOR®. Para obtener más información, **consulte al médico del niño.**

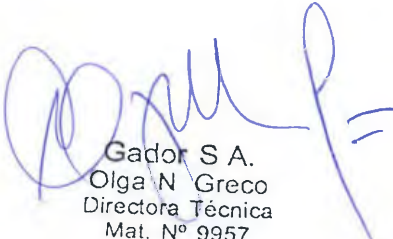
Si el niño experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte al médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia GADOR S.A, teléfono +54 (11) 4858-9000 (interno 229) o a farmacovigilancia@gador.com.ar.

“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”

Siguiendo pautas internacionales, LUCAFTOR® se encuentran adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE).

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas".

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

¿Cómo debo conservar LUCAFTOR® 100/125?

- Conserve LUCAFTOR® 100/125 en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.
- No utilice LUCAFTOR® 100/125 después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de LUCAFTOR®


¿Cuáles son los componentes de LUCAFTOR® 100/125?


Principios activos: Lumacaftor e Ivacaftor

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, Povidona K25, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina PH 101, Celulosa microcristalina PH 102, Estearato de magnesio, Colorante azul FD&C N° 2 laca aluminica, Oxido de hierro amarillo (CI 77492).

*Componentes de **Opadry II 85F28751 blanco**:* Alcohol polivinílico, Polietilenglicol, Dióxido de Titanio y Talco.

*Componentes de **Opadry FX silver 62W28547**:* Carboximetilcelulosa sódica, Maltodextrina, Dextrosa monohidrato, Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/ CI 77891) y Lecitina.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



ORIGINAL

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28, 56 y 120 comprimidos recubiertos.

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

GADOR S.A.

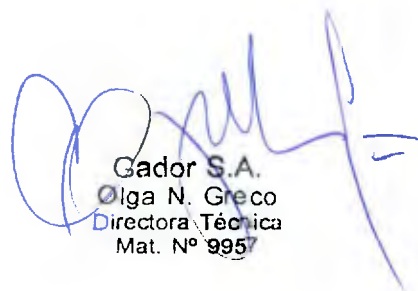
Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Teléfono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.466.

Fecha de última revisión: ____/____


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1678-18-7 INFORMACIÓN PACIENTE Prod LUCAFTOR 100 125 (654 a 667).

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.11 13:25:30 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.11 13:25:31 -0300'