

# República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

#### Disposición

Número: DI-2021-4904-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 8 de Julio de 2021

**Referencia:** 1-0047-2000-000044-19-6

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000044-19-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

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

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3º del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

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

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

#### DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial NYMPHA y nombre/s genérico/s IVACAFTOR, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 25/03/2021 16:05:44, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 27/04/2021 14:08:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 14/02/2019 11:31:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO VERSION01.PDF - 14/02/2019 11:31:56.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO VERSION01.PDF / 0 - 25/03/2021 16:05:44 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000044-19-6

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo Date: 2021.07.08 11:26:48 ART Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

#### Proyecto de Rótulo Envase Secundario

Industria Argentina

Contenido: 60 comprimidos recubiertos.

# NYMPHA IVACAFTOR 150 mg

Comprimidos recubiertos Venta bajo receta archivada Lote - Vencimiento

Vía de administración: Oral

#### Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor 150 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Polisorbato 80, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico / dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Azul brillante laca alumínica, Indigo carmín laca alumínica

Posología y modo empleo: Ver Prospecto Adjunto.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

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

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

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

Director Técnico: Gabriel Saez

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

Ruta Panamericana Km 36,5 B1619IEA – Garín – Partido de Escobar – Provincia Buenos Aires Tel.: 03327-452629 www.microsules.com.ar

Elaborado en:

, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Nota: Este texto se repite en los envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



anmat GUALDI M anmat

LIMERES Manuel Rodolfo CUIL 20047031932

GUALDI Monica Susana CUIL 27063636105

#### PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

# NYMPHA IVACAFTOR 150 mg

Comprimidos recubiertos Venta bajo receta archivada Vía de administración: oral



Este medicamento es libre de gluten

# LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO, PORQUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto

- 1. Qué es NYMPHA y para qué se utiliza
- 2. Qué necesita saber antes de que empezar a utilizar NYMPHA
- 3. Cómo tomar NYMPHA
- 4. Posibles efectos adversos
- 5. Conservación de NYMPHA
- 6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. ¿QUÉ ES NYMPHA Y PARA QUE SE UTILIZA?

Nympha contiene el principio activo ivacaftor. Ivacaftor actúa a nivel del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), una proteína que forma un canal en la superficie celular que permite que partículas tales como



el cloruro entren y salgan de la célula. Debido a las mutaciones en el gen *CFTR* (ver a continuación), el movimiento del cloruro se reduce en las personas con fibrosis quística (FQ). Ivacaftor ayuda a que ciertas proteínas CFTR anómalas se abran con más frecuencia para mejorar la entrada y salida del cloruro de la célula.

Nympha se utiliza para el tratamient de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 o más años con un peso de 25 Kg o más con y que presentan una mutación en el gen *CFTR* sensible al efecto de Ivacaftor en función de los datos clínicos y/o ensayos in vitro.

#### 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE QUE EMPEZAR A UTILIZAR NYMPHA

#### No tome NYMPHA

Si es alérgico (hipersensible) a Ivacaftor o a cualquiera de los demás sus componentes indicados en la composición del medicamento (ver ítem 6).

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si le han dicho que tiene enfermedad hepática o renal ya que podría ser necesario que su médico le ajuste la dosis de NYMPHA.

Se han observado alteraciones en la función hepática en los análisis de sangre en algunas personas que toma Ivacaftor. Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrán indicar problemas de hígado:

- Dolor o molestia en la zona superior derecha del estómago (abdomen)
- Piel u ojos de color amarillo
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Orina oscura

Su médico le hará análisis de sangre para comprobar cómo funciona el hígado antes y durante el tratamiento, sobre todo durante el primer año y especialmente si sus análisis de sangre indicaron que ha tenido las enzimas hepáticas elevadas en el pasado.

• En algunos niños y adolescentes tratados con Nympha se ha observado alteraciones en el cristalino de los ojos (catarata) sin ningún efecto en la visión.

Su médico le puede realizar algunas exploraciones en los ojos antes y durante el tratamiento.

#### Niños

La forma farmacéutica comprimidos recubiertos no es adecuada para niños menores de 6 años de edad. No usar Nympha comprimidos en niños menores de 6 años.

Se ha observado un aumemnto en las enzimas hepáticas en la sangre en algunas personas que toman Nympha. Consule a su médico inmediatamente si su hijo tiene alguno de estos síntomas que podrían indicar problemas hepáticos.

#### Administración de Nympha con otros medicamentos

Nympha puede interactuar con otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

Incluidos los medicamentos adquiridos sin receta, tales como suplementos a base de plantas.

Algunos medicamentos pueden afectar la forma de actuar de Nympha o hacer que sea más probable que presente efectos adversos. Nympha también puede afectarla forma de actuar de otros medicamentos.

Consulte a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Antifúngicos, utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y fluconazol,
- Antibióticos, utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias: telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina y rifabutina,
- Antconvulsivantes, utilizados para el tratamiento de las crisis epilépticas: fenobarbital, carbamazepina y fenitoína,
- Medicamentos a base de plantas tales como hierba de San Juan (*Hypericum* perforatum).
- Benzodiazepinas utilizados para el tratamiento de la depresión, ansiedad, insomnio, agitación: midazolam, alprazolam, diazepam, triazolam



- Inmunosupresores , utilizados después de un trasplante de órganos: ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus
- Glucósidos cardiacos utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardiaco anormal llamado fibrilación auricular: digoxina
- Anticoagulantes utilizados para evitar que se formen coágulos de sangre o que se hagan más grandes en la sangre y en los vasos sanguíneos: warfarina Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico puede decidir ajustar la dosis o que necesite más revisiones.

Toma de Nympha con alimentos y bebidas

Evite los alimentos que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con Nympha ya que pueden aumentar la cantidad de Ivacaftor en el sistema.

#### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Su médico le ayudará a tomar una decisión sobre lo mejor para usted y su hijo.

Se desconoce si ivacaftor se excreta en la leche materna. Si tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar Nympha.

#### Conducción y uso de máquinas

Se han notificado mareos en pacientes que recibieron Nympha, lo que puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si experimenta mareos, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que estos síntomas desaparezcan.

#### Nympha contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

#### 3. ¿CÓMO TOMAR NYMPHA?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de dudas, consulte de nuevo a su médico. Su médico le dirá cuánto Nympha debe tomar.

#### Cómo tomar este medicamento

Tomar este medicamento por vía oral con alimentos que contengan grasa.

Ejemplo de comidas y aperitivos recomendados en las directrices de la FQ y/o directrices nutricionales estándar que contienen cantidades adecuadas de grasas: preparaciones con manteca o aceites o las que contienen huevos, quesos, frutos secos, leche entera, yogur, chocolate, pescado azul o carnes.

Es importante tomar Nympha con alimentos que contienen grasa para obtener niveles adecuados del medicamento en el organismo.

Traque los comprimidos enteros, no beben partirse.

#### Si olvidó tomar Nympha

Tome la dosis olvidada si han transcurrido menos de seis horas desde la hora a la que tenía que haber tomado el comprimido. De lo contrario, espere hasta que le toque tomar la siguiente dosis de la forma habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### Si toma más Nympha del que debe

Consulte inmediatamente con su médico si usted (o cualquier otra persona) ha tomado una dosis superior a la prescrita. Tomar demasiado **Ivacaftor** aumenta la probabilidad de que se presenten efectos adversos o que éstos sean más graves.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/4362-6063.

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



#### Si interrumpe el tratamiento con Nympha

Tome Nympha durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

# 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Los efectos adversos graves incluyen dolor de estómago (abdominal) y aumento de las enzimas hepáticas en la sangre. Consulte a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos efectos adversos.

Otros efectos adversos son:

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

- Infección en las vías respiratorias altas que incluye dolor de garganta, resfrío común y congestión nasal
- Dolor de cabeza
- Dolor abdominal
- Náuseas
- Mareos
- Diarrea
- Erupción cutánea
- Cambios en el tipo de bacterias en las secreciones respiratorias

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Congestión de los senos paranasales
- Mucosidad nasal
- Dolor de oído, molestia en el oído
- Silbidos en los oídos
- Bulto en la mama



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

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

#### Efectos adversos adicionales en niños

Los efectos adversos observados en niños son similares a los observados en adultos y adolescentes. Sin embargo, el aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es más frecuente en niños pequeños.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a MICROSULES ARGENTINA o al Sistema de farmacovigilancia de ANMAT.

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

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a
ANMAT responde 0800-333-1234"

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. ¿Cómo debo conservar Nympha?

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

No consumir el medicamento luego de su fecha de vencimiento. Esta corresponde al último día del mes y año indicado.

#### 6. Contenido del envase e información adicional



#### **PRESENTACIÓN**

**Envases con:** 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, las dos últimas para el Uso Exclusivo de Hospitales

#### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor 150 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Polisorbato 80, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico / dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Azul brillante laca alumínica, Indigo carmín laca alumínica

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento posee Plan de gestión de Riesgo"

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado Nº

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aire-República Argentinas

TE (+54) (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:





LIMERES Manuel Rodolfo CUIL 20047031932



#### PROYECTO DE PROSPECTO PARA PROFESIONAL

Industria Argentina

# NYMPHA IVACAFTOR 150 mg

Comprimidos recubiertos Venta bajo recata archivada

Vía de administración: oral



Este medicamento es libre de gluten.

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor 150 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Polisorbato 80, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico / dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Azul brillante laca alumínica, Indigo carmín laca alumínica

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacéutico: Otros productos del sistema respiratorio.

Código ATC: R07AX02

#### **INDICACIONES**

**NYMPHA** está indicado en el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad en adelante con un peso de 25 kg o más, que presentan una mutación en el gen CFTR sensible al efecto de Ivacaftor en función de los datos clínicos y/o ensayos in vitro descriptos en el mecanismo de acción.



#### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Mecanismo de acción

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR. La proteína CFTR es un canal de cloruro que se encuentra en la superficie de las células epiteliales de múltiples órganos.

Ivacaftor, in vitro, aumenta la apertura del canal de CFTR intensificando el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas. El nivel general del transporte de cloruro de CFTR mediado por Ivacaftor depende de la cantidad de proteína CFTR presente en la superficie de la célula de la respuesta que muestre una proteína CFTR particular con mutación a la potencia de Ivacaftor.

# Ensayo de transporte de cloruro de CFTR en células tiroideas de ratas Fisher (FRT) que expresan CFTR con mutación

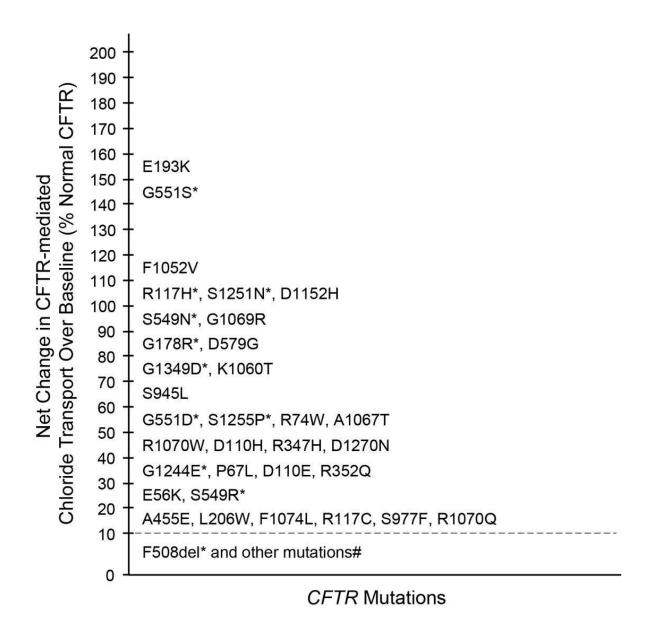
A fin de evaluar la respuesta al Ivacaftor de una proteína CFTR con mutación, el transporte de cloruro total se determinó en estudios de electrofisiología en una cámara Ussing usando un panel de estirpe celular tiroidea de ratas Fisher (Fisher rat thyroid, FRT) transinfectado con mutaciones de *CFTR* individuales. Ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en las células FRT que expresan mutaciones de *CFTR*, lo que resulta en que la proteína de CFTR se transporte a la superficie de la célula.

Los datos que se muestran en la Figura 1 son el cambio neto medio (n=3 a 7) sobre la referencia en el transporte de cloruro mediado por CFTR después del agregado de Ivacaftor a las células FRT que expresan proteínas CFTR con mutación. El umbral respuesta al cloruro de CFTR in vitro se designó como un aumento neto de, al menos, 10 % de lo normal por sobre la referencia (línea de puntos) porque es predictivo o se espera razonablemente que prediga el beneficio clínico. Las mutaciones con un aumento en el transporte de cloruro de 10 % o más se consideran sensibles. Los pacientes deben tener, al menos, una mutación de *CFTR* que responde a ivacaftor para ser indicada.

Las mutaciones que incluyen *F508del* que no responden a la potenciación de Ivacaftor, según el umbral de respuesta al cloruro de CFTR in vitro, se indican en la Figura 1, debajo de la línea de puntos.



Figura 1:Variacfión neta con respecto al inicio (% de lo normal) en el transporte de cloruro mediado por CFTR después del agregado de Ivafactor en células FRT mutado (datos de electrofisiología en una cámara Ussing



<sup>\*</sup> Existen datos clínicos para estas mutaciones

<sup>#</sup> Las mutaciones A46D, G85E, E92K, P205S, R334W, R347P, T338I, S492F, I507del, V520F, A559T, R560S, R560T, A561E, L927P, H1054D, G1061R, L1065P, R1066C, R1066H, R1066M,

L1077P, H1085R, M1101K, W1282X, N1303K en el gen CFTR no alcanzan el umbral de cambio en el transporte de cloruro mediado por CFTR de, al menos, 10 % de lo normal con respecto al inicio.

Se debe tener en cuenta que las mutaciones en el sitio de empalme no pueden estudiarse en este ensayo de FRT y no se incluyen en la Figura 1. Existe evidencia de eficacia clínica para las mutaciones de empalme no canónico  $2789+5G\rightarrow A$ ,  $3272-26A\rightarrow G$ ,  $3849+10kbC\rightarrow T$ ,  $711+3A\rightarrow G$  y E831X, y estas se detallan en la Tabla 3. La mutación G970R causa un defecto de empalme, lo que resulta en la presencia escasa o nula de la proteína CFTR en la superficie de la célula que puede verse potenciada por ivacaftor. Ivacaftor también aumentó el transporte de cloruro en células epiteliales bronquiales humanas (human bronchial epithelial, HBE) cultivadas derivadas de pacientes con FQ que portaban F508del en un alelo de CFTR y G551D o R117H-5T en el segundo alelo de CFTR.

La Tabla 1 enumera las mutaciones que responden a ivacaftor según 1) una respuesta clínica positiva y/o 2) datos in vitro de células FRT que indican que ivacaftor aumenta el transporte de cloruro a, al menos, 10 % por sobre la referencia (% de lo normal).

Tabla 1: Lis	Tabla 1: Lista de mutaciones del gen CFTR que producen la proteína CFTR y que responden a					
	Ivacaftor					
E56K	G178R	S549R	S977F	F1074L	2789+5G→A	
P67L	E193K	G551D	F1052V	D1152H	3272-26A→G	
R74W	L206W	G551S	K1060T	G1244E	3849+10kbC→T	
D110E	R347H	D579G	A1067T	S1251N		
D110H	R352Q	711+3A→G	G1069R	S1255P		
R117C	A455E	E831X	R1070Q	D1270N		
R117H	S549N	S945L	R1070W	G1349D		

### **FARMACOCINÉTICA**

La farmacocinética de Ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg a voluntarios sanos con el estómago lleno, la media (± DE) para el AUC y la Cmáx fue de

10600 (5260) ng\*h/ml y de 768 (233) ng/ml, respectivamente. Después de la administración cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de lvacaftor se alcanzaron a los 3 a 5 días, con una tasa de acumulación que osciló entre 2,2 y 2,9.

#### Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de Ivacaftor, la exposición a Ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 25 mg cada 12 horas a 450 mg cada 12 horas. La exposición a Ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso. Por lo tanto, Ivacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La mediana (rango) del tmáx es aproximadamente de 4,0 (3,0; 6,0) horas al administrarse junto con alimentos.

#### **Distribución**

Ivacaftor se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente el 99%, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Ivacaftor no se fija a los eritrocitos humanos. Después de la administración oral de 150 mg cada 12 horas durante 7 días junto con alimentos a voluntarios sanos, el volumen de distribución aparente medio (± DE) fue de 353 (122) I.

#### <u>Biotransformación</u>

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

#### Eliminación

Tras la administración oral, la mayor parte de Ivacaftor (87,8%) se elimina por las heces después de la conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representaron aproximadamente el 65% de la dosis total eliminada con un 22% en forma de M1 y un 43% en forma de M6. La excreción urinaria de Ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante. La semivida terminal aparente fue aproximadamente de 12 horas tras una única dosis junto con alimentos. El clearance aparente (CL/F) de Ivacaftor fue

similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con FQ. La media (± DE) del CL/F tras una dosis única de 150 mg fue de 17,3 (8,4) l/h en sujetos sanos.

#### Proporcionalidad de la dosis/tiempo

La farmacocinética de Ivacaftor es en general lineal con respecto al tiempo o al intervalo de dosis de 25 mg a 250 mg.

#### Insuficiencia hepática

Tras una sola dosis de 150 mg de Ivacaftor, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child - Pugh Clase B, puntuación 7 a 9), presentaron una  $C_{m\acute{a}x}$  de Ivacaftor similar (media [ $\pm$ DE] de 735 [331] ng/ml), pero el AUC<sub>0-∞</sub> de Ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media [ $\pm$ DE] de 16800 [6140] ng\*h/ml) en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. Las simulaciones para predecir la exposición en estado estacionario a Ivacaftor mostraron que al reducir la dosis de 150 mg cada 12 horas a 150 mg una vez al día, los adultos con insuficiencia hepática moderada presentarían unos valores de  $C_{mín}$  en estado estacionario similares a los obtenidos con una dosis de 150 mg cada 12 horas en adultos sin insuficiencia hepática. Por lo tanto, se recomienda una dosis reducida de 150 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática leve (Child - Pugh Clase A, puntuación 5 a 6) en la farmacocinética de Ivacaftor, pero se espera que el aumento en el AUC<sub>0-∞</sub> de Ivacaftor no llegue al doble. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child - Pugh Clase C, puntuación 10 a 15), pero se espera que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, no se recomienda utilizar lvacaftor en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios superen los riesgos. En dicho caso, la dosis inicial debe ser de 150 mg cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES).

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de Ivacaftor y sus metabolitos en la orina (solo el 6,6% de la radiactividad total se recuperó en la orina). La excreción urinaria de Ivacaftor como

el compuesto original sin alterar fue insignificante (menos del 0,01% tras la administración oral de una única dosis de 500 mg). Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se administre Ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES).

#### Población pediátrica

En la Tabla 2 se presenta por grupo de edad la exposición a Ivacaftor predicha según las concentraciones de Ivacaftor observadas en los estudios fase II y III, determinada mediante un análisis de FC poblacional. Las exposiciones en los pacientes de 6 a 11 años son predicciones basadas en las simulaciones del modelo de FC poblacional utilizando los datos obtenidos para este grupo de edad.

Tabla 2: Exposición media (DE) a Ivacaftor por grupo de edad					
Grupo de edad	Dosis	C <sub>min</sub> , <sub>ee</sub> (ng/ml)	AUC t, ee (ng.h/ml)		
6 a 11 años (≥25 Kg)	150 mg cada 12 h	958 (546)	15300 (7340)		
12 a 17 años	151 mg cada 12 h	564 (242)	9240 (3420)		
Adultos (≥18 años)	152 mg cada 12 h	701 (317)	10700 (4100)		

#### Sexo

Se evaluó el efecto del sexo en la farmacocinética de Ivacaftor, utilizando la farmacocinética poblacional de los datos procedentes de los estudios clínicos de Ivacaftor. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

1. Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la Fibrosis Quística deben prescribir NYMPHA. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado para confirmar la presencia de una de las mutaciones de apertura del canal (clase III) anteriormente mencionadas o una mutación R117H en al menos un alelo del gen CFTR. Se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada con la mutación R117H de acuerdo con las recomendaciones clínicas locales.

#### Posología

Adultos, adolescentes y niños de 6 años o más con un peso igual o mayor a 25 kg

La dosis recomendada de NYMPHA es de 150 mg por vía oral cada 12 horas (dosis total diaria de 300 mg) con alimentos que contengan grasas.

NYMPHA se debe administrar con alimentos que contengan grasas. Las comidas y los aperitivos recomendados en las directrices de la FQ o las comidas recomendadas en las directrices nutricionales estándar contienen cantidades adecuadas de grasas. Ejemplos de comidas que contienen grasas son las preparadas con manteca o aceites, o las que contienen huevos, quesos, frutos secos, leche entera o carnes. Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con NYMPHA (ver PRECAUCIONES).

### Dosis olvidadas

Si el paciente se olvidara una dosis y han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que normalmente se toma el comprimido, se le debe indicar que tome el comprimido lo antes posible y que después tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 6 horas desde la hora a la que normalmente se toma la dosis, se debe indicar al paciente que espere hasta la siguiente dosis programada.

#### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

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

# Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child - Pugh Clase A). Se recomienda una dosis reducida de 150 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child - Pugh Clase B). No hay experiencia del uso de NYMPHA en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda utilizar NYMPHA en estos pacientes a menos que los beneficios superen los riesgos. En dicho caso, la dosis inicial debe ser de 150 mg cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad (Ver PRECAUCIONES y FARMACOCINÉTICA).

#### Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

Cuando se coadministre con inhibidores potentes de CYP3A (por ej.: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), NYMPHA debe administrarse a una dosis de 150 mg dos veces a la semana (Ver PRECAUCIONES). Cuando se coadministre con inhibidores moderados de CYP3A (por ej.: fluconazol, eritromicina), NYMPHA debe administrarse a una única dosis diaria de 150 mg (Ver PRECAUCIONES).

# Población pediátrica

La forma farmacéutica comprimidos recubiertos no es adecuada para niños menores de 6 años de edad. Con Ivafactor comprimidos no se puede conseguir una dosis adecuada para niños menores de 6 años con un peso inferior a 25 Kg.

#### Pacientes de edad avanzada

Aunque se dispone de datos muy limitados para pacientes de edad avanzada con una mutación R117H en el gen CFTR tratados con Ivacaftor, no se considera necesario ajustar la dosis a menos que presenten insuficiencia hepática moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

#### Modo de administración

Debe administrarse vía oral. Los comprimidos deben ingerirse enteros (es decir, los pacientes no deben masticar, partir ni disolver el comprimido). NYMPHA se debe tomar con alimentos que contengan grasas.

Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con NYMPHA.

#### **CONTRAINDICACIONES**

NYMPHA está contraindicado en personas con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes informados en su composición.

En pacientes trasplantados

#### **ADVERTENCIAS**

Solo hay datos limitados en pacientes portadores de la mutación G551D en el gen CFTR con un porcentaje predicho de VEF1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) inferior al 40%. No se pudo establecer la eficacia clínica en los pacientes con la mutación



G970R en el gen CFTR. No se ha estudiado Ivacaftor en otras poblaciones de pacientes con FQ. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ivacaftor en estos pacientes.

No se demostró la eficacia en pacientes de 6 a 11 años con FQ que presentan una mutación R117H. La evidencia de un efecto positivo ha demostrado ser menor en pacientes con una mutación R117H-7T que se asocia a una menor gravedad de la enfermedad. Siempre que sea posible, se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada con la mutación R117H, ya que puede ser un dato informativo al considerar el tratamiento en pacientes con una mutación R117H (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### **PRECAUCIONES**

#### Efecto en las pruebas de la función hepática

Es frecuente el aumento moderado de las aminotransferasas (alanina aminotransferasa [ALAT] o aspartato aminotransferasa [ASAT]) en los sujetos con FQ. Se recomienda realizar las pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En todos los pacientes con antecedentes de aumentos de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente de las pruebas de la función hepática.

Los pacientes que desarrollen un aumento de las aminotransferasas deben ser controlados estrechamente hasta que remitan los valores anómalos. Se debe interrumpir la administración en los pacientes con valores de ALAT o ASAT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN). Una vez que remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar la administración de Ivacaftor.

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar Ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos de la sobreexposición. En dicho caso, la dosis inicial debe ser de 150 mg de Ivacaftor cada 2 días (ver FARMACOCINÉTICA y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).



#### Pacientes después de un trasplante de órganos

Ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados. Ver PRECAUCIONES para las interacciones con ciclosporina o tacrolimus.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y CYP3A5. Los medicamentos que inhiben o inducen la actividad de CYP3A pueden interferir en la farmacocinética de Ivacaftor. Se debe ajustar la dosis de Ivacaftor cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes y moderados de CYP3A. La exposición a Ivacaftor puede disminuir con el uso concomitante de inductores de CYP3A, pudiendo dar lugar a una posible pérdida de la eficacia de Ivacaftor (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A y P-gp y un posible inhibidor de CYP2C9.

#### Medicamentos que afectan la farmacocinética de Ivacaftor

Inhibidores de CYP3A: Ivacaftor es un sustrato sensible del CYP3A. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición a Ivacaftor (determinada como área bajo la curva [AUC]) en 8,5 veces y a su metabolito M1 (hidroximetilivacaftor), aunque en menor grado que a Ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de Ivacaftor a 150 mg dos veces a la semana si se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina.

La coadministración con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumentó la exposición a Ivacaftor en 3 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a Ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de Ivacaftor a 150 mg una vez al día en los pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

La coadministración de Ivacaftor con jugo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben de forma moderada CYP3A, puede aumentar la exposición a Ivacaftor. Se deben evitar los alimentos que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con Ivacaftor.

Inductores de CYP3A: La coadministración de Ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó la exposición a Ivacaftor (AUC) en un 89% y a M1, aunque en menor grado que a Ivacaftor. No se recomienda la coadministración con inductores potentes de CYP3A, tales como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

El uso concomitante de inductores débiles a moderados de CYP3A (por ej.: dexametasona, prednisona a altas dosis) puede disminuir la exposición a Ivacaftor y, por lo tanto, puede reducir la eficacia de Ivacaftor.

<u>Ciprofloxacina</u>: La administración conjunta de ciprofloxacina con Ivacaftor no afectó a la exposición de Ivacaftor. No es necesario ajustar la dosis cuando Ivacaftor se administra conjuntamente con ciprofloxacina.

#### Efecto de Ivacaftor sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A, P-gp o CYP2C9: En función de los resultados in vitro, Ivacaftor y su metabolito, M1, tienen el potencial de inhibir CYP3A y P-gp. La coadministración con midazolam (oral), un sustrato de CYP3A sensible, aumentó la exposición al midazolam en 1,5 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de CYP3A por Ivacaftor. La administración conjunta con digoxina, un sustrato de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, de forma consistente con la inhibición débil de la P-gp ejercida por Ivacaftor. La administración de Ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos de CYP3A y/o P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas. Utilizar con precaución y controlar los efectos adversos asociados a las benzodiazepinas cuando se utilice concomitantemente midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam. Usar con precaución y controlar adecuadamente cuando se utilice concomitantemente digoxina, ciclosporina o tacrolimus. Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, se recomienda controlar el RIN (relación internacional normalizada) durante la coadministración con warfarina.

#### Otras recomendaciones

Se ha estudiado Ivacaftor con un anticonceptivo oral de estrógeno/ progesterona y se observó que no afectaba significativamente a la exposición al anticonceptivo oral. No se espera que Ivacaftor modifique la eficacia de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales. Se ha estudiado Ivacaftor con

el sustrato de CYP2C8 rosiglitazona. No se observó ningún efecto significativo en la exposición a rosiglitazona. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP2C8 como rosiglitazona.

Se ha estudiado Ivacaftor con el sustrato de CYP2D6 desipramina. No se observó ningún efecto significativo en la exposición a desipramina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP2D6 como desipramina. Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### **Cataratas**

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

#### Lactosa

NYMPHA contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia hereditaria de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Fertilidad

Ivacaftor afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas machos y hembras a dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 5 y 6 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos en base a la suma de las AUC de Ivacaftor y sus metabolitos) cuando las hembras fueron tratadas antes y durante el inicio de la gestación (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se observaron efectos en los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas machos y hembras a dosis ≤ 100 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a la suma de las AUC de Ivacaftor y sus metabolitos).

#### Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Ivacaftor en mujeres embarazadas. Estudios de toxicidad realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 5

veces la dosis diaria en humanos no han revelado indicios de daño fetal debido a Ivacaftor (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Ivacaftor debe administrarse durante el embarazo solamente en caso de ser claramente necesario.

#### Lactancia

Se desconoce si Ivacaftor y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se mostró que Ivacaftor se excreta en la leche de ratas hembras en período de lactancia. No se ha establecido el uso seguro de Ivacaftor durante la lactancia. Ivacaftor debe utilizarse únicamente durante la lactancia si el posible beneficio supera el posible riesgo.

#### Empleo en Pediatría

La forma farmacéutica comprimidos recubiertos no es adecuada para niños menores de 6 años.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han notificado mareos en pacientes que recibieron Ivacaftor, lo que podría influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver REACCIONES ADVERSAS). Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Ivacaftor produjo un efecto inhibidor dependiente de la concentración en las corrientes de cola de hERG (gen humano relacionado con el eter-a-go-go), con una  $CI_{15}$  de 5,5  $\mu$ M, que es comparable a la  $C_{m\acute{a}x}$  (5,0  $\mu$ M) de Ivacaftor a las dosis terapéuticas. 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 con dosis repetidas de hasta 1 año de duración al nivel de dosis de 60 mg/kg/día en perros ( $C_{m\acute{a}x}$  después de 365 días = 36,2 a 47,6  $\mu$ M). Ivacaftor produjo un aumento relacionado con la dosis, aunque transitorio, en los parámetros de la presión sanguínea en perros con dosis orales únicas de hasta 60 mg/kg.

Ivacaftor no produjo toxicidad en el aparato reproductor de ratas machos y hembras a dosis de 200 y 100 mg/kg/día, respectivamente. En las hembras, las dosis superiores a esta se asociaron a una disminución del índice de fertilidad global, número de gestaciones, número de cuerpos lúteos y lugares de implantación, así como cambios en el ciclo estral. En los machos, se observó una disminución ligera del peso de las vesículas seminales.

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 de aproximadamente 6 y 12 veces la exposición en seres humanos con la dosis terapéutica, respectivamente. A dosis maternalmente tóxicas en ratas, Ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos, un aumento en la incidencia de costillas cervicales, costillas hipoplásicas, costillas onduladas e irregularidades en el esternón, entre ellas, fusiones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

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 durante el destete. Dosis por encima de esta produjeron una disminución del 92% y 98% de los índices de supervivencia y lactancia, respectivamente, así como disminuciones en los pesos corporales de las crías.

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 con niveles de dosis de 10 mg/kg/día y superiores (0,22 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos en base a la exposición sistémica de Ivacaftor y sus metabolitos; las exposiciones se obtuvieron a partir de análisis no compartimentales [ANC] de las concentraciones plasmáticas de todos los sujetos del estudio 5). No se ha observado este hallazgo en los fetos de las hembras tratadas entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías expuestas en cierta medida a través de la ingesta de la leche materna hasta el día 20 después de nacer, en las ratas de 7 semanas ni en los perros de 4 a 5 meses. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Los estudios de dos años en ratones y ratas para evaluar el potencial carcinogénico de lvacaftor demostraron que lvacaftor no fue carcinogénico en ninguna de las especies. Las exposiciones plasmáticas a lvacaftor en ratones a la dosis no carcinogénica (200

mg/kg/día, la dosis más alta analizada) fueron aproximadamente de 4 a 7 veces más altas que los niveles plasmáticos medidos en seres humanos tras el tratamiento con Ivacaftor. Las exposiciones plasmáticas a Ivacaftor en ratas a la dosis no carcinogénica (50 mg/kg/día, la dosis más alta analizada) fueron aproximadamente de 17 a 31 veces más altas que los niveles plasmáticos medidos en seres humanos tras el tratamiento con Ivacaftor. Ivacaftor dio negativo en genotoxicidad en una serie de pruebas estándar *in vitro* e *in vivo*.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas graves observadas en los pacientes que recibieron lvacaftor incluyeron dolor abdominal y aumento de las aminotransferasas (ver ADVERTENCIAS).

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 muestra las reacciones adversas observadas con Ivacaftor. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: 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). Las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas 4n pacientes de 6 años y mayores tratados con Ivacaftor					
Sistema de calificación de	Frecuencia	Reacción adversa			
órganos					
	Muy frecuentes	Nasofaringitis			
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias			
		altas			
	Muy frecuentes	Rinitis			
	Muy frecuentes	Cefalea			
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza			
	Muy frecuentes	Mareos			
	Muy frecuentes	Náuseas			
	Frecuentes	Molestias en el oído			
	Frecuentes	Dolor de oído			

	Frecuentes	Acúfenos
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Hipermia de la membrana timpánica
	Frecuentes	Trastorno vestibular
	Poco frecuentes	Taponamiento del oído
	Muy frecuentes	Congestión nasal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Dolor bucofaríngeo
	Frecuentes	Eritema faríngeo
	Frecuentes	Congestión de los senos paranasales
<del>-</del>	Muy frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Muy frecuentes	Aumento de aminotransferasas
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
Turatama da la mial o dal talida	Muy frecuentes	Exantema
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Sarpullido
	Frecuentes	Bulto en la mama
Trastornos del aparato Reproductor	Poco frecuentes	Inflamación de la mama
y de la mama	Poco frecuentes	Ginecomastía
	Poco frecuentes	Trastornos del pezón
	Poco frecuentes	Dolor del pezón
Trastorno del musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Hipoglucemia
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Bacterias en el esputo

# Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Exantema

Los datos recopilados indican que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de estos pacientes no suspendieron el tratamiento por el exantema.

# Trastornos del oído y del laberinto

La incidencia de trastornos del oído y del laberinto fue del 9,2% en los pacientes tratados con Ivacaftor. La mayoría de los acontecimientos se describieron con intensidad de leve a

moderada, un acontecimiento de dolor de oído se describió como severo, ninguno fue grave y ningún paciente suspendió el tratamiento por los trastornos del oído y del laberinto.

#### Trastornos del sistema nervioso

<u>Cefalea:</u> La incidencia de cefalea fue del 23,9% en los pacientes tratados con Ivacaftor. Los datos de todos los ensayos clínicos y los datos poscomercialización indican que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de estos pacientes no suspendieron el tratamiento por la cefalea.

<u>Mareos</u>: La incidencia de mareos fue del 9,2% en los pacientes tratados con Ivacaftor. Los datos de todos los ensayos clínicos y los datos poscomercialización indican que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de estos pacientes no suspendieron el tratamiento por los mareos.

#### Reacciones en las vías respiratorias altas

La incidencia de reacciones en las vías respiratorias altas (infección en el tracto respiratorio alto, congestión nasal, eritema faríngeo, dolor orofaríngeo, rinitis, congestión de los senos paranasales y nasofaringitis) fue del 63,3% en los pacientes tratados con lvacaftor. La mayoría de los acontecimientos se describieron con intensidad de leve a moderada, un acontecimiento de infección en las vías respiratorias altas y uno de congestión nasal se describieron como severos, ninguno fue grave y ningún paciente suspendió el tratamiento por las reacciones en las vías respiratorias altas.

#### Anomalías de laboratorio

#### Aumento de las aminotransferasas:

La incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) > 8, > 5 o > 3 veces el LSN fue del 3,7%, 3,7% y 8,3% en los pacientes tratados con Ivacaftor y del 1,0%, 1,9% y 8,7% en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Dos pacientes, uno en el grupo de placebo y uno en el grupo de Ivacaftor, suspendieron de forma definitiva el tratamiento por el aumento de las aminotransferasas, ambos con valores > 8 veces el LSN. Ningún paciente tratado con Ivacaftor experimentó un aumento de las aminotransferasas > 3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total > 1,5 veces el LSN. En los pacientes tratados con Ivacaftor, la mayoría de los aumentos de las aminotransferasas de hasta 5 veces el LSN remitió sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se interrumpió la administración de Ivacaftor en la mayoría de los pacientes

con un aumento de las aminotransferasas > 5 veces el LSN. En todos los casos en los que se interrumpió la administración debido al aumento de las aminotransferasas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de Ivacaftor con éxito (ver PRECAUCIONES).

# COMUNICACIÓN DE REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS NYMPHA SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Es importante comunicar las posibles reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Nimpha a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA S.A. al 03327-452629
Alternativamente, puede comunicarse con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) al (011)-4340-0800 interno 1166, o al 0800-333-1234. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente también puede llenar la ficha de Efectos Adversos que está disponible en la página web de la A.N.M.A.T.

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp COMUNICACIÓN DE REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS.

# **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Ivacaftor. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales, pruebas de la función hepática y observación del estado clínico del paciente. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica



# y no puede repetirse sin nueva receta médica

# **CONSERVACIÓN**

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

#### **PRESENTACIÓN**

Envases con 60 comprimidos recubiertos

Envase hospitalario: 500 y 1000 comprimidos recubiertos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº:

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA - Garín - Partido de Escobar - Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión: ..../.....





LIMERES Manuel Rodolfo CUIL 20047031932

# PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE PRIMARIO

NYMPHA

IVACAFTOR 150 mg

Comprimidos recubiertos

MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento





LIMERES Manuel Rodolfo CUIL 20047031932







12 de julio de 2021

# **DISPOSICIÓN Nº 4904**

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

#### **CERTIFICADO Nº 59493**

# **TROQUELES** EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000044-19-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IVACAFTOR 150 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

666713



SIERRAS Roberto Daniel CUIL 20182858685

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

**Productos Médicos** Av. Belgrano 1480 (C1093AAP), CABA

Av. Caseros 2161 Estados Unidos 25 (C1264AAD), CABA Página 10 de A), CABA

Sede Alsina Alsina 665/671 (C1087AAI), CABA

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





#### Buenos Aires, 12 DE JULIO DE 2021.-

#### **DISPOSICIÓN Nº 4904**

#### **ANEXO**

# CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) CERTIFICADO N° 59493

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

#### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

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

Nº de Legajo de la empresa: 6935

#### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NYMPHA

Nombre Genérico (IFA/s): IVACAFTOR

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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





#### porcentual

#### Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

IVACAFTOR 150 mg

Excipiente (s)

DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 170,6 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 161 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 22,4 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA K 30 21,8 mg NÚCLEO 1
POLISORBATO 80 17 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 5,6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,6 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 6,72 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,78 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3,44 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,52 mg CUBIERTA 1
AZUL Nº 1 FD&C HT LACA 0,25 mg CUBIERTA 1
INDIGO CARMIN (LACA ALUMINICA) 0,17 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

50 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (HOSPITALARIO)

100 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (HOSPITALARIO)

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

**EXCLUSIVO HOSPITALARIO** 

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE

ENTRE 15 Y 30 °C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

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

Productos Médicos Av. Belgrano 1480 (C1093AAP), CABA INAME Av. Caseros 2161 (C1264AAD), CABA INAL Estados Unidos 25 (C1101AAA), CABA Sede Alsina Alsina 665/671 (C1087AAI), CABA Sede Central Av. de Mayo 869 (C1084AAD), CABA







#### FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: R07AX02

Acción terapéutica: Grupo farmacéutico: Otros productos del sistema respiratorio.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: NYMPHA está indicado en el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad en adelante con un peso de 25 kg o más, que presentan una mutación en el gen CFTR sensible al efecto de Ivacaftor en función de los datos clínicos y/o ensayos in vitro descriptos en el mecanismo de acción.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

#### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.F.I.	1331/15	HIPOLITO YRIGOYEN 3769/71	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

# b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.F.I.	1331/15	HIPOLITO YRIGOYEN 3769/71	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos Av. Belgrano 1480 (C1093AAP), CABA INAME Av. Caseros 2161 (C1264AAD), CABA INAL Estados Unidos 25 (C1101AAA), CABA Sede Alsina Alsina 665/671 (C1087AAI), CABA Sede Central Av. de Mayo 869 (C1084AAD), CABA







MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	1646/19	RUTA PANAMERICANA KM 36.5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

# c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.F.I.	1331/15	HIPOLITO YRIGOYEN 3769/71	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	1646/19	RUTA PANAMERICANA KM 36.5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente No: 1-0047-2000-000044-19-6



LIMERES Manuel Rodolfo CUIL 20047031932

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