



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-44044549-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2021-44044549-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PULMERAN / IVACAFTOR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IVACAFTOR 150 mg; aprobada por Certificado N° 59188.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. 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 Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PULMERAN / IVACAFTOR, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IVACAFTOR 150 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2022-26218460-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-26218190-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-26217906-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-26218062-APN-DERM#ANMA.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59188, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-44044549-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.04.12 13:15:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.12 13:15:48 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO HOSPITALARIO

Pulmeran Ivacaftor 150 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ivacaftor 150 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio, Lactosa, Povidona, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Azul Brillante F.C.F. Laca Aluminica.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 59.188



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

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



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208



APELLA Juan Manuel
CUIL 20223042555



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-44044549 ROT UHE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.18 16:09:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.18 16:09:22 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO VENTA PÚBLICO

Pulmeran Ivacaftor 150 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ivacaftor 150 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio, Lactosa, Povidona, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Azul Brillante F.C.F. Laca Aluminica.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 30 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 59.188



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 60 Comprimidos Recubiertos, llevarán el mismo texto.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208



APELLA Juan Manuel
CUIL 20223042555



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-44044549 ROT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.18 16:08:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.18 16:08:59 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Pulmeran Ivacaftor 150 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



Este Medicamento es Libre de Gluten.

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Contenido de la información para el paciente

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

1. QUÉ ES PULMERAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Pulmeran 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.

En los pacientes que padecen una enfermedad denominada fibrosis quística (FQ) se producen mutaciones en el gen CFTR, por lo cual el movimiento del cloruro se reduce.

Ivacaftor ayuda a que ciertas proteínas CFTR anómalas se abran con más frecuencia para mejorar la entrada y salida del cloruro de la célula.

Pulmeran está indicado para el tratamiento de la FQ en pacientes de 6 o más años de edad con un peso de 25 kg o más, que presentan una mutación en el gen CFTR sensible al efecto de Ivacaftor.

Consulte a su médico para saber si tiene una mutación genética de la FQ que responda al tratamiento con Ivacaftor.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR PULMERAN

No tome **Pulmeran** si:

- Es alérgico al Ivacaftor o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver “6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL”).
- Toma ciertos medicamentos o suplementos herbarios como ser: fenitoína, fenobarbital o carbamazepina (medicamentos para la epilepsia); rifampicina o rifabutina (antibióticos); hierba de San Juan.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Pulmeran si:

- Padece o ha padecido problemas en el hígado o riñón.
- Padece algún problema en la visión como por ejemplo cataratas (opacidad en el cristalino, lente del ojo). En algunos niños y adolescentes tratados con Ivacaftor se ha observado una anomalía en el cristalino del ojo (cataratas). Su médico le puede realizar un examen oftalmológico antes y durante el tratamiento con Ivacaftor para evaluar si tiene cataratas.
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está amamantando o planea amamantar.

Se ha reportado alteraciones en la función hepática en los análisis de sangre (aumento de las enzimas hepáticas) en pacientes que reciben Ivacaftor. Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado antes de comenzar el tratamiento con **Pulmeran**, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y posteriormente cada año mientras tome **Pulmeran**.

En el caso de pacientes que han tenido niveles altos de enzimas hepáticas anteriormente, es posible que el médico les haga análisis de sangre con mayor frecuencia para controlar el hígado.

Consulte con su médico de inmediato si presenta alguno de estos síntomas de problemas hepáticos: Dolor o molestia en la parte superior derecha del estómago (área abdominal), color amarillo en la piel o en la parte blanca de los ojos, pérdida del apetito, náuseas o vómitos, orina oscura, de color ámbar.

Niños

La forma farmacéutica Comprimidos Recubiertos no es adecuada para niños menores de 6 años de edad. No es apropiado utilizar **Pulmeran** en niños menores de 6 años con un peso inferior a 25 kg. Consulte al médico inmediatamente si su hijo presentara alguno de los síntomas mencionados anteriormente que indican problemas del hígado.

Uso de Pulmeran con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta médica, suplementos vitamínicos o derivados de hierbas.

Antes de tomar **Pulmeran**, informe siempre a su médico si está recibiendo alguno de los siguientes medicamentos:

- Antimicóticos, utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol o fluconazol.
- Antibióticos, utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias u otros microorganismos: telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina o rifabutina.
- Anticonvulsivantes, utilizados para el tratamiento o prevención de las crisis epilépticas o convulsiones: fenobarbital, carbamazepina o fenitoína.
- Medicamentos a base de plantas, como por ejemplo, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Benzodiacepinas, utilizadas para el tratamiento de la ansiedad, insomnio o depresión: midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam.

- Inmunosupresores, utilizados en trasplante de órganos: ciclosporina, tacrolimus.
- Digoxina, utilizado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardíaco anormal llamado fibrilación auricular.
- Anticoagulantes, utilizados para evitar que se formen coágulos en la sangre: warfarina, acenocumarol.

Su médico puede considerar necesario ajustar la dosis o el intervalo entre las dosis de **Pulmeran** si se encontrara en tratamiento con alguno de los medicamentos mencionados. Consulte a su médico antes de tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Se desconoce si Ivacaftor dañará al recién nacido . Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar 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 transmite por leche materna. Si tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar **Pulmeran**.

Información importante sobre los componentes de Pulmeran

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

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

Pulmeran puede producirle mareos. No conduzca vehículos ni utilice máquinas a menos que esté seguro de que no le produce este efecto. Si experimenta mareos, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que estos síntomas desaparezcan.

3. CÓMO USAR PULMERAN

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de dudas, consulte nuevamente a su médico. Su médico le dirá qué dosis de **Pulmeran** tomar.

Tome la dosis indicada de **Pulmeran** cada 12 horas.

Pulmeran se debe tomar por vía oral junto con alimentos que contengan grasas. Ejemplos de alimentos que contienen grasas son los preparados con abundante manteca o aceites o los que contienen huevos, queso, leche entera, productos lácteos derivados de leche entera (por ejemplo yogurt), chocolate, carnes, pescado (por ejemplo atún), frutos secos. Es importante tomar **Pulmeran** con alimentos que contengan grasas para obtener los niveles adecuados del medicamento en el organismo.

Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo o naranja amarga durante el tratamiento con **Pulmeran**.

Si toma más Pulmeran del que debe

Si ha tomado, por error, algún comprimido recubierto de más, comuníquese de inmediato a su médico.

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Pulmeran** contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

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

Si olvidó tomar Pulmeran

Si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora en la que tenía que haber tomado la dosis olvidada, debe tomarla. Si han transcurrido más de 6 horas, espere hasta que le toque tomar la

siguiente dosis de la forma habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Pulmeran

Tome **Pulmeran** el tiempo recomendado por su médico. No deje de tomarlo a menos que su médico se lo indique. Informe a su médico si interrumpe el tratamiento. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Pulmeran** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información para el paciente, informe a su médico.

Los efectos adversos más frecuentes son:

- Infección en las vías respiratorias altas (resfrío común), que incluye dolor de garganta y congestión nasal o de los senos paranasales y secreción nasal.
- Dolor de cabeza.
- Mareos
- Náuseas.
- Diarrea.
- Dolor abdominal.
- Aumento de las enzimas producidas en el hígado.
- Erupción en la piel.

5. CONSERVACIÓN DE PULMERAN

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Pulmeran

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ivacaftor 150 mg. Los demás componentes son: Laurilsulfato de Sodio, Lactosa, Povidona, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Azul Brillante F.C.F. Laca Aluminica.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los Comprimidos Recubiertos de **Pulmeran** se presentan en envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos, ranurados color azul claro.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, PULMERAN DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información

de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 59.188.
Información para el paciente autorizada por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

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



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208



APELLA Juan Manuel
CUIL 20223042555



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-44044549 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.18 16:08:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.18 16:08:45 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Pulmeran Ivacaftor 150 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ivacaftor 150 mg. Excipientes: Laurilsulfato de Sodio, Lactosa, Povidona, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco, Azul Brillante F.C.F. Laca Aluminica.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del sistema respiratorio. Código ATC: R07AX02.

INDICACIONES

Pulmeran 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 (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Mecanismo de acción”).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Ivacaftor es un potenciador de la proteína transmembrana CFTR. Esta proteína forma un canal de cloruro en la superficie de las células epiteliales de numerosos órganos. El Ivacaftor facilita el aumento del transporte de cloruro al potenciar la probabilidad de apertura (o regulación) de canales de la proteína CFTR, que se encuentran en la superficie de la célula. 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 y de la respuesta que muestre una proteína CFTR particular con mutación a la potenciación de Ivacaftor.

Ensayo del transporte de cloruro a través de la proteína CFTR, en células tiroideas de ratas Fisher (FRT) que expresan CFTR con mutación

A fin de evaluar la respuesta a Ivacaftor de la proteína CFTR con mutación, se determinó el transporte de cloruro total en estudios de electrofisiología en cámara Ussing utilizando un panel de línea celular FRT con mutaciones individuales de CFTR. Ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en las células FRT que expresan mutaciones de CFTR y, lo que da como resultado que la proteína CFTR sea transportada a la superficie de la célula.

Se designó el umbral respuesta al transporte de cloruro de CFTR *in vitro* como un aumento neto de, al menos, 10 % de lo normal por sobre el punto de referencia porque es predictivo o

se espera de forma razonable que prediga el beneficio clínico. En el caso de las mutaciones individuales, la magnitud del cambio neto por encima del punto de referencia del transporte de cloruro mediado por CFTR *in vitro* no tiene correlación con la magnitud de la respuesta clínica. Un paciente debe tener, al menos, una mutación *CFTR* que responda a Ivacaftor para que se lo indique.

Se debe tener en cuenta que las mutaciones en el sitio de empalme no pueden estudiarse en este ensayo de FRT. Existe evidencia de eficacia clínica para las mutaciones en el sitio 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 1. La mutación *G970R* causa un defecto de empalme, lo que genera una presencia escasa o nula de la proteína CFTR en la superficie celular que puede verse potenciada por Ivacaftor.

Ivacaftor también aumentó el transporte de cloruro en las células epiteliales bronquiales humanas cultivadas (HBE, por sus siglas en inglés), 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, por lo menos, un 10% con respecto al inicio (% de lo normal).

Tabla 1: Lista de mutaciones del gen *CFTR* que producen la proteína CFRT y responden a Ivacaftor

711+3A→G	<i>F311del</i>	<i>I148T</i>	<i>R75Q</i>	<i>S589N</i>
2789+5G→A	<i>F311L</i>	<i>I175V</i>	<i>R117C</i> *	<i>S737F</i>
3272-26A→G	<i>F508C</i>	<i>I807M</i>	<i>R117G</i>	<i>S945L</i> *
3849+10kbC→T	<i>F508C;S1251N</i> †	<i>I1027T</i>	<i>R117H</i> *	<i>S977F</i> *
<i>A120T</i>	<i>F1052V</i>	<i>I1139V</i>	<i>R117L</i>	<i>S1159F</i>
<i>A234D</i>	<i>F1074L</i>	<i>K1060T</i>	<i>R117P</i>	<i>S1159P</i>
<i>A349V</i>	<i>G178E</i>	<i>L206W</i> *	<i>R170H</i>	<i>S1251N</i> *
<i>A455E</i> *	<i>G178R</i> *	<i>L320V</i>	<i>R347H</i> *	<i>S1255P</i> *
<i>A1067T</i>	<i>G194R</i>	<i>L967S</i>	<i>R347L</i>	<i>T338I</i>
<i>D110E</i>	<i>G314E</i>	<i>L997F</i>	<i>R352Q</i> *	<i>T1053I</i>
<i>D110H</i>	<i>G551D</i> *	<i>L1480P</i>	<i>R553Q</i>	<i>V232D</i>
<i>D192G</i>	<i>G551S</i> *	<i>M152V</i>	<i>R668C</i>	<i>V562I</i>
<i>D579G</i> *	<i>G576A</i>	<i>M952I</i>	<i>R792G</i>	<i>V754M</i>
<i>D924N</i>	<i>G970D</i>	<i>M952T</i>	<i>R933G</i>	<i>V1293G</i>
<i>D1152H</i> *	<i>G1069R</i>	<i>P67L</i> *	<i>R1070Q</i>	<i>W1282R</i>
<i>D1270N</i>	<i>G1244E</i> *	<i>Q237E</i>	<i>R1070W</i> *	<i>Y1014C</i>
<i>E56K</i>	<i>G1249R</i>	<i>Q237H</i>	<i>R1162L</i>	<i>Y1032C</i>
<i>E193K</i>	<i>G1349D</i> *	<i>Q359R</i>	<i>R1283M</i>	
<i>E822K</i>	<i>H939R</i>	<i>Q1291R</i>	<i>S549N</i> *	
<i>E831X</i> *	<i>H1375P</i>	<i>R74W</i>	<i>S549R</i> *	

* Existen datos clínicos para estas mutaciones.

† Las mutaciones complejas o compuestas en las que un único alelo del gen *CFTR* tiene mutaciones múltiples. Existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo.

Farmacocinética

La farmacocinética de Ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Tras la administración oral de una dosis única de 150 mg con el estómago lleno, la media (\pm DE) para el Área Bajo la Curva (ABC) y la concentración máxima (C_{máx}) es 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 Ivacaftor se alcanzan a los 3 a 5 días, con una tasa de acumulación que oscila entre 2,2 y 2,9.

Absorción

La exposición a Ivacaftor aumenta aproximadamente de 2,5 a 4 veces cuando se administra con alimentos con contenido graso. Por lo tanto, Ivacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La mediana (rango) del tiempo máximo (t_{máx}) es aproximadamente de 4 (3-6) horas al administrarse junto con el alimento.

Distribución

Aproximadamente el 99 % de Ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, 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, el volumen de distribución aparente medio (\pm DE) es de 353 (122) l.

Biotransformación

Ivacaftor se metaboliza extensamente en humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que se metaboliza principalmente a través del 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 de 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 en las heces después de la conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representan 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 es insignificante. La vida media terminal aparente es aproximadamente de 12 horas tras una única dosis junto con alimentos. El *clearance* aparente (CL / F) de Ivacaftor es similar en los sujetos sanos y en los pacientes con FQ. La media de CL / F (\pm DE) tras una dosis única de 150 mg es de 17,3 (8,4) l/h en sujetos sanos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Los sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, puntuación de 7 a 9) tenían una C_{máx} de Ivacaftor similar, pero presentaron un incremento, aproximadamente, dos veces mayor en el ABC (0-inf) del Ivacaftor en comparación con los sujetos sanos con características demográficas correspondientes. De acuerdo con las simulaciones de estos resultados, se recomienda una dosis reducida de Ivacaftor de 150 mg una vez por día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) en la farmacocinética del Ivacaftor, pero se prevé que el incremento del ABC (0-inf) del Ivacaftor sea inferior al doble. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C, puntuación de 10 a 15) en la farmacocinética del Ivacaftor. Se desconoce la magnitud del incremento en la exposición de estos pacientes, pero se prevé que sea sustancialmente más alta que la observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos en que esté previsto que los beneficios superen los riesgos, Ivacaftor debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, a una dosis de 150 mg una vez por día o con una frecuencia menor (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS 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). 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 severa (*clearance* de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Población pediátrica

A continuación, en la Tabla 2 se presentan por grupo de edad la exposición a Ivacaftor predicha según las concentraciones del fármaco observadas en los estudios clínicos determinada mediante un análisis de farmacocinética poblacional.

Tabla 2: exposición media (DE) a Ivacaftor por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	ABC ss (ng.h/ml)
6 a 11 años (≥ 25 kg)	150 mg cada 12 horas	15300 (7340)
12 a 17 años	150 mg cada 12 horas	9240 (3420)
Adultos (≥ 18 años)	150 mg cada 12 horas	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 del fármaco. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios de dos años de duración en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley para evaluar el potencial carcinogénico de Ivacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones o ratas tratados con dosis orales de Ivacaftor de hasta 200 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente (dosis aproximadamente equivalentes a 1 y 4 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos -MRHD por su sigla en inglés -, según la suma de los valores de las ABC del Ivacaftor y sus metabolitos).

El Ivacaftor dio negativo para genotoxicidad en los siguientes ensayos: Prueba de Ames para mutación genética bacteriana, ensayo de la aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hámsteres chinos y prueba de micronúcleos en ratones *in vivo*.

El Ivacaftor afectó los índices de fertilidad y rendimiento reproductivo en ratas macho y hembra con una dosis de 200 mg/kg/día (lo que produjo exposiciones aproximadamente 8 y 5 veces mayores, respectivamente, que la MRHD, según la suma de los valores de las ABC del Ivacaftor y sus metabolitos principales). Se observaron aumentos del diestro prolongado en las hembras tratadas con 200 mg/kg/día. El Ivacaftor también aumentó la cantidad de hembras cuyos embriones eran todos inviábiles y disminuyó los cuerpos lúteos, las implantaciones y los embriones viables en las ratas tratadas con 200 mg/kg/día (dosis, aproximadamente, 5 veces mayor que la MRHD, según la suma de los valores de las ABC del Ivacaftor y sus metabolitos principales) al administrar las dosis a las hembras antes de la preñez y durante las primeras etapas de la preñez. Este deterioro de la fertilidad y del rendimiento reproductivo en las ratas macho y hembra tratadas con dosis de 200 mg/kg/día se atribuyó a una toxicidad grave. No se observaron efectos en los índices de fertilidad y rendimiento reproductivo de los machos y las hembras tratados con ≤ 100 mg/kg/día (lo que produjo exposiciones aproximadamente 6 y 3 veces mayores, respectivamente, que la MRHD, según la suma de los valores de las ABC del Ivacaftor y sus metabolitos principales).

En un estudio del desarrollo embrionario en ratas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 17, Ivacaftor no demostró efectos teratogénicos y no afectó la supervivencia del feto con exposiciones hasta 5 veces superiores a la MRHD (según la suma de las ABC para Ivacaftor y sus metabolitos en dosis maternas de administración oral de hasta 200 mg/kg/día). En un estudio del desarrollo embrionario en conejas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 19, Ivacaftor no demostró efectos teratogénicos y no afectó el desarrollo ni la supervivencia del feto con exposiciones hasta 11 veces superiores a la MRHD (según una ABC de Ivacaftor en dosis maternas de administración oral de hasta 100 mg/kg/día). En un estudio del desarrollo previo y posterior al nacimiento en ratas preñadas que recibieron dosis desde el día 7 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia, Ivacaftor no tuvo efectos en el parto o en el crecimiento ni en el desarrollo de la descendencia con exposiciones de hasta 3 veces la MRHD (según la suma de las ABC para Ivacaftor y sus metabolitos en dosis maternas de administración oral de hasta 100 mg/kg/día). Se observó una disminución del peso corporal de los fetos con una dosis tóxica para la madre que produjo exposiciones de 5 veces la MRHD (según la suma de las ABC para Ivacaftor y sus metabolitos en una dosis materna de administración oral de hasta 200 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de Ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir **Pulmeran**. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado antes de iniciar el tratamiento 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.

Como posología media de orientación, se aconseja:

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

La dosis recomendada es de 150 mg (1 Comprimido Recubierto de **Pulmeran**) cada 12 horas (dosis total diaria de 300 mg) por vía oral con alimentos que contengan grasas.

Pulmeran se debe administrar con alimentos que contengan grasas. Las comidas y los aperitivos recomendados en las directrices de la fibrosis quística 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, yogurt, chocolate, pescado (por ejemplo, atún) o carnes. Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con **Pulmeran** (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child - Pugh Clase A). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child - Pugh Clase B), se recomienda reducir la dosis a 150 mg una vez al día. **Pulmeran** debe utilizarse con

precaución en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), a una posología de un comprimido una vez por día o con una frecuencia menor (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES -Farmacocinética”).

Uso concomitante de inhibidores del CYP3A

Si **Pulmeran** se administra concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina o claritromicina), la dosis de **Pulmeran** se debe reducir a 150 mg dos veces por semana (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas”).

Si **Pulmeran** se administra concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A (por ejemplo fluconazol o eritromicina), la dosis de **Pulmeran** se debe reducir a 150 mg una vez al día (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas”).

Población pediátrica

La forma farmacéutica Comprimidos Recubiertos no es adecuada para niños menores de 6 años de edad. Con **Pulmeran** Comprimidos Recubiertos 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 en 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 severa o enfermedad renal terminal.

Modo de administración

Pulmeran debe administrarse vía oral, con cantidad suficiente de líquido. **Pulmeran** se debe administrar con alimentos que contengan grasas.

Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo o naranja amarga durante el tratamiento con **Pulmeran**.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 de Ivacaftor 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 / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Elevaciones de los niveles de transaminasas

Se han informado casos de niveles elevados de transaminasas en pacientes con FQ tratados con Ivacaftor. Se deben evaluar los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato

aminotransferasa (AST) antes de iniciar el tratamiento con Ivacaftor, cada mes durante el primer año de tratamiento y, luego, anualmente. En pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas, debe considerarse controlar con mayor frecuencia las pruebas de la función hepática. Los pacientes que desarrollan un aumento en los niveles de transaminasas deben ser controlados cuidadosamente hasta que se resuelvan las anormalidades. Se debe interrumpir la dosis en pacientes cuyos valores de ALT o AST sean superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN). Luego de que se solucionen los niveles elevados de transaminasas, considere los beneficios y los riesgos de reiniciar la dosis de Ivacaftor.

Uso concomitante con inductores de CYP3A

El uso de Ivacaftor con inductores fuertes de CYP3A, como la rifampicina, disminuye sustancialmente la exposición al Ivacaftor, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de Ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la administración de forma conjunta de Ivacaftor con inductores fuertes de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan)

Cataratas

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

Interacciones medicamentosas

Ivacaftor es un sustrato de los citocromos 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 del CYP3A. La exposición a Ivacaftor puede disminuir con el uso concomitante de inductores del CYP3A, pudiendo dar lugar a una posible pérdida de la eficacia de Ivacaftor (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Además, Ivacaftor es un inhibidor débil del CYP3A y la glicoproteína P (gp-P) y un posible inhibidor del CYP2C9.

Medicamentos que afectan la farmacocinética de Ivacaftor

Inductores del CYP3A

La administración conjunta de Ivacaftor con rifampicina, un inductor potente del CYP3A, disminuye significativamente la exposición a Ivacaftor (determinada como área bajo la curva [ABC]) que se redujo, aproximadamente, 9 veces. No se recomienda la administración conjunta de Ivacaftor con inductores potentes del CYP3A, tales como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Inhibidores de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato sensible del CYP3A. La administración conjunta con ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A, aumenta la exposición a Ivacaftor (determinada como ABC) en 8,5 veces y a su metabolito activo M1, aunque en menor grado que a Ivacaftor. Si Ivacaftor se coadministra con inhibidores potentes del CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina o claritromicina, se recomienda disminuir la dosis de Ivacaftor (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

La administración conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumenta la exposición a Ivacaftor en 3 veces y a su metabolito activo M1, aunque en menor grado que a Ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de Ivacaftor en los pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

La administración conjunta de Ivacaftor con jugo de pomelo o naranjas amargas, los cuales contienen uno o más componentes que inhiben de forma moderada al CYP3A, puede aumentar la exposición a Ivacaftor. Por lo cual, se deben evitar los alimentos que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con **Pulmeran** (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Ciprofloxacina

La administración conjunta de ciprofloxacina e Ivacaftor no afecta la exposición a Ivacaftor. No es necesario ajustar la dosis cuando **Pulmeran** se administra conjuntamente con ciprofloxacina.

Medicamentos a los que Ivacaftor afecta su farmacocinética

Sustratos de CYP2C9

Ivacaftor puede inhibir CYP2C9; por lo tanto, se recomienda controlar la Razón Internacional Normalizada (RIN) durante la administración conjunta de Ivacaftor con warfarina, dado que este anticoagulante es sustrato del CYP2C9. Otros medicamentos para los que Ivacaftor puede aumentar la exposición incluyen glicempirida y glipizida; estos medicamentos se deben usar con precaución

Sustratos de CYP3A y/o glicoproteína P

En función de los resultados in vitro, Ivacaftor y su metabolito activo, M1, tienen el potencial de inhibir al CYP3A y a la glicoproteína P (gp-P). La administración conjunta con midazolam (oral), un sustrato del CYP3A, aumenta la exposición a midazolam en 1,5 veces, lo que es coherente con la inhibición débil del CYP3A por Ivacaftor. La administración conjunta con digoxina, un sustrato de la gp-P, aumenta la exposición a digoxina en 1,3 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de la gp-P por Ivacaftor. La administración de Ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos sensibles de CYP3A y/o gp-P, lo cual puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda precaución y adecuado control cuando Ivacaftor se administre concomitantemente con medicamentos que sean sustratos del CYP3A o de la gp-P, por ejemplo benzodiazepinas como midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam y/o medicamentos como digoxina, ciclosporina o tacrolimus.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

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

Uso en poblaciones especiales

Población pediátrica

Si bien se ha establecido la seguridad y eficacia de Ivacaftor para el tratamiento de la FQ en pacientes pediátricos a partir de los 4 meses, la forma farmacéutica Comprimidos Recubiertos de **Pulmeran** no es adecuada para niños menores de 6 años.

Los ensayos clínicos incluyeron a los siguientes pacientes con fibrosis quística:

- 6 a 17 años de edad con una mutación *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549R* o *R117H* en el gen CFTR.
- 12 a 17 años de edad que son heterocigotos para la mutación del *F508del* y tienen una segunda mutación que se prevé responda a Ivacaftor.

Pacientes de edad avanzada

La FQ es mayormente una enfermedad de niños y adultos jóvenes. Los ensayos clínicos de Ivacaftor no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes a partir de los 65 años de edad como para determinar si responden de modo diferente que los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh).

Se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, debe usarse con precaución, con una dosis reducida en pacientes con insuficiencia hepática grave después de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento.

Debido a la variabilidad en la maduración de las enzimas del citocromo (CYP) involucradas en el metabolismo del Ivacaftor, no se recomienda el tratamiento con Ivacaftor en pacientes a partir de los 4 meses a menos de 6 meses con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se estudió Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave ni en pacientes con enfermedad renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada; sin embargo, se recomienda tener precaución al utilizar Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal.

Embarazo

Hay datos limitados e incompletos sobre humanos obtenidos a partir de ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización en relación con el uso de Ivacaftor en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de Ivacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró efectos teratogénicos o efectos adversos en el desarrollo fetal con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta, aproximadamente, 5 veces (en ratas) y 11 veces (en conejas) la exposición a la MRHD. No se observaron efectos adversos del desarrollo después de la administración oral de Ivacaftor a ratas preñadas desde la organogénesis y a través de la lactancia con dosis que produjeron exposiciones maternas de, aproximadamente, 3 veces las exposiciones a la MRHD.

Se desconoce el riesgo de base de las principales anomalías congénitas y de los abortos espontáneos para la población indicada.

Ivacaftor debe administrarse durante el embarazo solamente en caso de ser claramente necesario

Lactancia

No existe información sobre la presencia de Ivacaftor en la leche materna en humanos, los efectos en el bebé lactante o los efectos en la producción de leche. El Ivacaftor se elimina a través de la leche de ratas lactantes; sin embargo, debido a diferencias específicas de la especie en la fisiología de la lactancia, los datos sobre la lactancia animal pueden no predecir fidedignamente los niveles en la leche materna en humanos. Los beneficios de desarrollo y salud del amamantamiento deben considerarse en conjunto con la necesidad clínica de Ivacaftor que tiene la madre y con cualquier efecto adverso posible en el niño lactante que surja de Ivacaftor o de la afección subyacente de la madre

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **Pulmeran** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Ivacaftor puede producir mareos (ver “REACCIONES ADVERSAS”) y, por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad general de Ivacaftor se basa en los datos combinados obtenidos de tres ensayos clínicos controlados con pacientes con FQ a partir de los 6 años que tenían una mutación *G551D* en el gen CFTR o que eran homocigotos para la mutación *F508del*.

La proporción de pacientes que interrumpieron el uso del medicamento del estudio antes de tiempo debido a reacciones adversas fue del 2 % para los pacientes tratados con Ivacaftor y del 5 % para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas graves, relacionadas o no con el medicamento, que ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Ivacaftor incluyen dolor abdominal, aumento de las enzimas hepáticas e hipoglucemia.

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Ivacaftor fueron dolor de cabeza (17 %), infección del tracto respiratorio superior (16 %), congestión nasal (16 %), náuseas (10 %), erupción (10 %), rinitis (6 %), mareos (5 %), artralgia (5 %) y presencia de bacterias en el esputo (5 %).

En los ensayos clínicos controlados que incluyeron pacientes con FQ de 6 a 53 años que presentan una mutación *G551D* en el gen CFTR, las reacciones adversas producidas en ≥ 8 % de los pacientes con FQ tratados con Ivacaftor con una tasa más alta que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (24%), dolor bucofaríngeo (22%), infección del tracto respiratorio superior (22%), congestión nasal (20%), dolor abdominal (16%), nosofaringitis (15%), diarrea (13%), erupción (13%), náuseas (12%), mareos (9%).

Las reacciones adversas observadas en los mismos ensayos clínicos que se produjeron en el grupo tratado con Ivacaftor pero con una frecuencia del 4 % al 7 % y con tasas superiores a las del grupo placebo fueron las siguientes: rinitis, aumento de la aspartato aminotransferasa, presencia de bacterias en el esputo, aumento de la glucemia, aumento de las enzimas hepáticas, artralgia, dolor pectoral musculoesquelético, mialgia, dolor de cabeza por sinusitis, eritema faríngeo, dolor pleurítico, congestión de los senos nasales, sibilancias, acné

Anormalidades de laboratorio

Niveles elevados de transaminasas: en el conjunto de ensayos clínicos, la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) >8 , >5 o >3 veces el LSN fue del 2 %, 2 % y 6 % en los pacientes tratados con Ivacaftor, y del 2 %, 2 % y 8 % en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Dos pacientes (2 %) tratados con placebo y 1 paciente (0,5 %) tratado con Ivacaftor abandonaron el tratamiento de modo permanente a causa de los niveles elevados de transaminasas, cuyos valores eran todos >8 veces del LSN. Se informó que dos pacientes tratados con Ivacaftor presentaron reacciones adversas graves de los niveles elevados de transaminasas hepáticas, en comparación con ningún caso informado entre los pacientes tratados con placebo. Los niveles elevados de transaminasas fueron más frecuentes en los pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas

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 un Centro de Toxicología, en especial:

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, ranurados, color azul claro, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

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

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **Pulmeran** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 59.188.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

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



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208



APELLA Juan Manuel
CUIL 20223042555



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-44044549 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.18 16:08:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.18 16:08:28 -03:00