



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-7152-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 13 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000116-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000116-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

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

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

Que de los referidos informes surge el registro del IFA Ivacaftor no corresponde a un registro especial y continuará tramitándose en el marco del Artículo 3° del Decreto 150/92 otorgándole un certificado por 5 años.

Que el área técnica agrega que su aprobación estará condicionada a la realización por parte del laboratorio de un estudio observacional en nuestro país acorde a las medidas posautorización impuestas por la EMA para el producto Kalydeco®, aprobado por expediente n° 1-47-15778-17-8.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR SA 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 IVACAR y nombre/s genérico/s IVACAFITOR, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma GADOR SA.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 07/02/2018 14:57:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 16/03/2018 10:49:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 16/03/2018 10:49:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 16/03/2018 10:49:09.

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

ARTÍCULO 4º.- 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 5º.- Establécese que la firma GADOR SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 07/02/2018 14:57:54 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 07/02/2018 14:57:54 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- Establécese que la firma GADOR S.A. deberá realizar un estudio observacional en nuestro país acorde a las medidas postautorización impuestas por la EMA para el producto Kalydeco®, aprobado por expediente n° 1-47-15778-17-8.

ARTÍCULO 7º.- En caso de incumpliendo de las medidas dispuestas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente

disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 8°.- 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 9°.- 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 10°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000116-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.07.13 10:11:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.13 10:11:08 -0300

INFORMACION PARA EL PACIENTE

IVACAR® Ivacaftor 150mg Comprimidos Recubiertos

Lea toda la información de IVACAR® detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

1. ¿Qué es IVACAR® y para que se utiliza?

IVACAR® contiene el principio activo 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.

IVACAR® está indicado para el tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística (FQ) de 6 años de edad y mayores con un peso de 25 kg o más y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal en el gen *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*.

IVACAR® también está indicado para el tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística (FQ) de 18 años de edad y mayores con una mutación *R117H* en el gen *CFTR*.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar IVACAR®?

No tome IVACAR®

– Si es alérgico a ivacaftor o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si le han dicho que tiene enfermedad hepática o renal. Puede ser necesario que su médico le ajuste la dosis de IVACAR®.

Se ha observado alteración en los resultados de las pruebas del hígado en los análisis de sangre en algunas personas que toman IVACAR®. Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas, que pueden indicar problemas de hígado:

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

Su médico le hará análisis de sangre para comprobar cómo tiene el hígado antes de tomar y mientras esté tomando IVACAR® sobre todo durante el primer año y especialmente si ha tenido las enzimas hepáticas elevadas en el pasado.

En algunos niños y adolescentes tratados con IVACAR® se ha observado una anomalía en el cristalino del ojo (catarata) sin ningún efecto en la visión.

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

No se recomienda IVACAR® en pacientes que han recibido un trasplante de órganos.

Niños

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

No es apropiado utilizar IVACAR® comprimidos en niños menores de 6 años.

Toma de IVACAR® con otros medicamentos

IVACAR® puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos adquiridos sin receta, tales como los suplementos a base de plantas.

Algunos medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de IVACAR® o hacer que sea más probable que presenten efectos indeseables. IVACAR® también puede afectar a la forma de actuar de otros medicamentos.

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

- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol, antifúngicos utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos.
- Telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina, antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias.
- Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, antiepilépticos utilizados para el tratamiento de las crisis epilépticas.

- Medicamentos a base de plantas, como por ejemplo, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, benzodiazepinas utilizadas para el tratamiento de la ansiedad, insomnio, agitación, etc.
- Ciclosporina, tacrolimus, inmunosupresores utilizados después de un trasplante de órganos.
- Digoxina, glucósidos cardíacos utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardíaco anormal llamado fibrilación auricular.
- Warfarina, anticoagulantes utilizados para evitar que se formen coágulos de sangre o que se hagan más grandes en la sangre y en los vasos sanguíneos.

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos. Su médico puede decidir ajustarle la dosis o que necesite más controles.

Toma de IVACAR® con alimentos y bebidas

Evite los alimentos que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con IVACAR® ya que pueden aumentar la cantidad de ivacaftor en el organismo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, 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 excreta en la leche materna. Si tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar IVACAR®. Su médico decidirá si recomendarle que interrumpa la lactancia o que deje el tratamiento con ivacaftor. Su médico tendrá en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

IVACAR® puede producirle mareos. No conduzca ni utilice máquinas a menos que esté seguro de que no le afecta.

3. ¿Cómo utilizar IVACAR®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico le dirá cuanto IVACAR® debe tomar.

Cómo tomar este medicamento

IVACAR® se debe tomar por vía oral con alimentos que contengan grasas. Las comidas recomendadas dentro de las indicaciones nutricionales standard para los pacientes con Fibrosis Quística contienen adecuadas cantidades de grasa. Ejemplos de comidas que contienen grasa: aquellas comidas preparadas con manteca o aceite, aquellas que contienen huevos, los quesos, frutos secos, leche entera, yogurt, chocolate o carnes. Es importante tomar IVACAR® con alimentos que contienen grasas para obtener los niveles adecuados de medicamento en el organismo.

Trague el comprimido entero. No rompa, mastique o disuelva los comprimidos.

Si olvidó tomar IVACAR®

Tome la dosis olvidada si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que tenía que haber tomado la dosis. De lo contrario, espere hasta que le toque tomar la siguiente dosis de la forma habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con IVACAR®

Tome IVACAR® durante el tiempo que su médico le ha indicado. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique. Si interrumpe el tratamiento avísele a su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

Si toma más IVACAR® del que debe

Puede presentar efectos indeseables, incluidos los mencionados en el ítem 4 a continuación. Si es así, consulte con su médico.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos indeseables de IVACAR®?

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

Los efectos indeseables 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 indeseables.

Otros efectos indeseables según su frecuencia son:

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

- Infección en las vías respiratorias altas (resfriado común), que incluye dolor de garganta y congestión nasal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Diarrea
- Erupción cutánea
- Cambios en el tipo de bacterias en los mocos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Dolor de oído, molestia en el oído
- Silbidos en los oídos
- Enrojecimiento en el interior de los oídos
- Trastorno en el oído interno (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- Congestión de los senos paranasales
- Mucosidad nasal
- Enrojecimiento en la garganta
- 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 indeseables adicionales en niños

Los efectos indeseables 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.

Consulte a su médico si presenta algún efecto indeseable que le ocasiona molestias o que no desaparece, aun si se trata de un efecto indeseable que no aparece en esta guía. Estos no son todos los posibles efectos indeseables de IVACAR®. Para obtener más información, consulte a su médico.

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

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

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

5. ¿Cómo debo conservar IVACAR®?

- Conserve IVACAR® en su envase original, a temperatura no mayor a 30 °C.
- No utilice IVACAR® después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

“MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

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

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

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.

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

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires.

Diretora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Proyecto de Prospecto

IVACAR®
IVACFTOR 150 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor	150 mg
Lauril sulfato de sodio	0,9408 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato.....	36,5628 mg
Croscarmelosa sódica.....	33,900 mg
Celulosa microcristalina	107,6014 mg
Polivinilpirrolidona	28,2500 mg
Lauril sulfato de sodio	5,6500 mg
Celulosa microcristalina	80,8800 mg
Estearato de magnesio vegetal.....	6,2150 mg
Opadry II 85F28751 white	14,992 mg
(Alcohol polivinílico 5,9968 mg; Polietilenglicol 3,028384 mg; Dióxido de titanio 3,748 mg; Talco 2,218816 mg)	
Laca Alu. FD&C Azul N° 2	0,008 mg
Opadry FX silver 62W28547	1,000 mg
(Carboximetilcelulosa sódica 0,4850 mg; Maltodextrina 0,1880 mg; Dextrosa monohidrato 0,1520 mg; Pigmento perlado en base a mica 0,1000 mg; Lecitina 0,0750 mg)	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del sistema respiratorio.

Código ATC: R07AX02.

INDICACIONES

IVACAR® está indicado para el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad y mayores con un peso \geq 25kg que presentan una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*.

IVACAR® también está indicado para el tratamiento de la FQ en pacientes de 18 años de edad y mayores que presenten una mutación *R117H* en el gen *CFTR*.

Las indicaciones aprobadas quedan supeditadas a su verificación por estudios confirmatorios

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR, la proteína CFTR es un canal de cloruro que se encuentra presente en la superficie de las células epiteliales de múltiples órganos. Ivacaftor *in vitro* aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas (ver **INDICACIONES**) con una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal. Asimismo, ivacaftor potenció la probabilidad de apertura del canal de *R117H* del gen *CFTR*,

que tiene tanto una probabilidad baja de apertura del canal como una amplitud reducida de corriente del canal (conductancia). Las respuestas *in vitro* observadas en los experimentos de fijación de membranas de un solo canal utilizando membranas de células de roedores que expresaban las formas de CFTR mutantes no corresponden necesariamente a la respuesta farmacodinámica *in vivo* (por ejemplo, cloruro en el sudor) o al beneficio clínico. No se ha elucidado por completo el mecanismo exacto que lleva a ivacaftor a potenciar la actividad de apertura de formas normales de CFTR y algunas formas de CFTR mutantes en este sistema.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética (FC) del 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 en estado postprandial, la media (\pm DE) para el ABC y la $C_{\text{máx}}$ fue de 10.600 (5260) ng*h/ml y de 768 (233) ng/ml, respectivamente.

Después de administrar una dosis cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas de ivacaftor en estado estacionario se alcanzaron entre los días 3 y 5, con una razón de acumulación que varió de 2,2 a 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 al ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces cuando se administró con alimentos que contienen grasa. Por lo tanto, IVACAR® debe administrarse con alimentos que contengan grasa. La mediana (intervalo) del T_{max} es de aproximadamente 4,0 (3,0; 6,0) horas en estado postprandial.

Distribución

Aproximadamente el 99 % del ivacaftor se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa 1 glicoproteína ácida y a la albúmina. El ivacaftor no se une a los glóbulos rojos humanos.

Después de la administración oral de 150 mg cada 12 horas durante 7 días a voluntarios sanos en estado postprandial, la media (\pm DE) para el volumen aparente de distribución fue de 353 (122) l.

Biotransformación

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 de una cincuentava parte de la potencia de ivacaftor y no se considera farmacológicamente activo.

Eliminación

Luego de la administración oral, la mayor parte del ivacaftor (87,8 %) se elimina a través de las heces después de su conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representaron aproximadamente el 65 % de la dosis total eliminada, con un 22 % correspondiente al M1 y un 43 % correspondiente al M6. Se observó una excreción urinaria insignificante del ivacaftor en forma de fármaco original inalterado. La vida media terminal aparente fue de aproximadamente 12 horas luego de una dosis única en estado postprandial. La media del aclaramiento aparente (CL/F) del ivacaftor fue similar para los sujetos sanos y los pacientes con FQ. La CL/F (\pm DE) para la dosis de 150 mg fue de 17,3 (8,4) l/h en los 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.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática

Tras una sola dosis de 150 mg de ivacaftor, los sujetos adultos 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 $AUC_{0-\infty}$ de ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media [\pm DE] de 16 800 [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 $C_{m\acute{i}n}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios superen los riesgos. En dichos casos, 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 **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético realizado en 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 la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal. (Ver **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y PRECAUCIONES**).

Población pediátrica

En la **Tabla 1** se presenta por grupo de edad la exposición a ivacaftor predicha según las

Tabla 1. Exposición media (DE) a ivacaftor por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	C_{min}, ee (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	150 mg cada 12 h	564 (242)	9240 (3420)
Adultos (≥18 años)	150 mg cada 12 h	701 (317)	10700 (4100)

concentraciones de ivacaftor observadas en los estudios de 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.

Sexo

Se evaluó el efecto del sexo en la farmacocinética. No se requieren ajustes de la dosis según el sexo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la Fibrosis Quística deben prescribir IVACAR®. 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.

Posología

Adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores con un peso de 25 kg o más

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

Las comidas recomendadas para los pacientes con FQ dentro de las indicaciones nutricionales standard contienen adecuadas cantidades de grasa. Ejemplos de comidas que contienen grasa: aquellas comidas preparadas con manteca o aceite, aquellas que contienen huevos, los quesos, frutos secos, leche entera, yogurt o carnes.

Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con IVACAR® (ver **PRECAUCIONES**).

Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros (es decir, los pacientes no deben masticar, partir ni disolver los comprimidos).

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que normalmente se toma la dosis, se debe indicar al paciente que tome el comprimido lo antes posible y que después tome la siguiente dosis a la hora programada normal. 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 IVACAR® en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ver **PRECAUCIONES y FARMACOCINETICA**)

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), se recomienda una dosis reducida de 150 mg una vez al día. No hay experiencia del uso de IVACAR® en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso 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 FARMACOCINETICA**)

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

En administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), la dosis de IVACAR® se debe reducir a 150 mg dos veces a la semana (ver **PRECAUCIONES**)

Cuando se coadministre con inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol, eritromicina), la dosis de IVACAR® se debe reducir a 150 mg una vez al día (ver **PRECAUCIONES**)

Población pediátrica

Con la forma farmacéutica comprimidos recubiertos no se puede conseguir una dosis adecuada para niños menores de 6 años con un peso inferior a 25 kg.

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

No se ha establecido la eficacia de IVACAR® en pacientes menores de 18 años con una mutación *R117H* en el gen *CFTR*. (Ver **PRECAUCIONES**)

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.

Forma de administración

IVACAR® debe administrarse vía oral. Se debe tomar con alimentos que contengan grasas.

Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros (es decir, los pacientes no deben masticar, partir ni disolver los comprimidos).

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

CONTRAINDICACIONES

IVACAR® está contraindicado en personas con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Ver **COMPOSICION**)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias

Hay solo 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 ha establecido la eficacia clínica en pacientes con la mutación *G970R* en el gen CFTR.

No hay estudios de Ivacaftor en otras poblaciones de pacientes con FQ. Por lo tanto no se recomienda su uso en estos pacientes.

No se demostró eficacia en pacientes de 6 a 11 años con FQ que presentan una mutación *R117H*.

Se ha evidenciado un efecto positivo menor en pacientes con una mutación *R117H-7T* que se asocia con una menor gravedad de la enfermedad. Siempre que se pueda, se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada en la mutación *R117H*, ya que puede ser una información a considerar el tratamiento en pacientes con una mutación *R117H* (ver **POSOLOGIA y FORMA DE ADMINISTRACION**)

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 en todos los pacientes 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 monitoreo 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 LSN (Limite Superior de la Normalidad). Una vez que se resuelva el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar la administración de IVACAR®

Insuficiencia hepática

No se recomienda usar ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos de la sobreexposición. En dichos casos, la dosis inicial debe ser de 150 mg cada 2 días (Ver **FARMACOCINETICA, POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**)

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución mientras se utiliza ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver **FARMACOCINETICA, POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**)

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 **INTERACCIONES** ciclosporina, tacrolimus)

Cataratas

Se notificaron casos de cataratas/opacidad del cristalino no congénita sin afectación de la visión en pacientes pediátricos tratados con ivacaftor. Si bien en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (como el uso de corticoesteroides o la exposición a radiación), no puede excluirse un posible riesgo atribuible a ivacaftor. Se recomienda la realización de exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que comienzan a recibir tratamiento con IVACAR®.

Interacciones Farmacológicas

Ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y CYP3A5. Es un inhibidor débil de CYP3A y P-gp y un posible inhibidor de CYP2C9.

Medicamentos que inhiben o inducen la actividad de CYP3A pueden afectar la farmacocinética de ivacaftor:

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. Por lo tanto, no se recomienda la administración junto con inductores potentes de CYP3A. Se debe ajustar la dosis de ivacaftor cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION**)

Medicamentos que afectan a la farmacocinética de ivacaftor:

Inhibidores de CYP3A

El ivacaftor es un sustrato sensible de la CYP3A. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A, aumentó de manera significativa la exposición al ivacaftor, medida como área bajo la curva [ABC], que se incrementó 8,5 veces y a su metabolito M1, aunque en menor medida que a ivacaftor. Se recomienda reducir 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 la CYP3A, aumentó 3 veces la exposición al ivacaftor y a su metabolito M1, aunque en menor grado a ivacaftor. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de ivacaftor a 150 mg una vez al día en los pacientes que tomen de forma concomitante 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 moderadamente la CYP3A, puede incrementar la exposición al ivacaftor. Por lo tanto, se deben evitar los alimentos que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con ivacaftor.

Inductores de CYP3A

La coadministración con rifampicina, un inductor fuerte de la CYP3A, disminuyó de manera significativa (89%) la exposición al ivacaftor (ABC) y a M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración con inductores fuertes de la CYP3A, como la rifampicina, la rifabutina, el fenobarbital, la carbamazepina, la fenitoína y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

El uso concomitante de inductores débiles a moderados de CYP3A (p. ej., dexametasona, prednisona a altas dosis) puede disminuir la exposición a ivacaftor. No se recomienda un ajuste de la dosis de ivacaftor. Cuando se administre ivacaftor junto con inductores moderados de CYP3A, se debe supervisar a los pacientes por si la eficacia de ivacaftor se viera reducida.

Ciprofloxacina

La coadministración de ivacaftor con ciprofloxacina no tuvo ningún efecto en la exposición al ivacaftor. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis durante la administración concomitante de IVACAR® con ciprofloxacina.

Efecto de ivacaftor sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A, P-gp o CYP2C9

El ivacaftor y su metabolito M1 tienen la capacidad de inhibir la CYP3A y la glicoproteína P (gp-P). La coadministración con midazolam (oral), un sustrato sensible de la CYP3A, aumentó la exposición al midazolam 1,5 veces, lo que concuerda con una inhibición débil de la CYP3A ejercida por el ivacaftor. La coadministración con digoxina, un sustrato sensible de la gp-P, aumentó 1,3 veces la exposición a la digoxina, lo que concuerda con una inhibición débil de la gp-P ejercida por el ivacaftor. La administración de ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a fármacos que son sustratos de la CYP3A y/o la gp-P, lo cual podría incrementar o prolongar su efecto terapéutico y los eventos adversos. Por lo tanto, cuando se utilice IVACAR® junto con midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, se debe utilizar con precaución y se debe controlar a los pacientes para detectar los efectos no deseados asociados a las benzodiazepinas. Se recomienda tener precaución y controlar de forma adecuada cuando se administre IVACAR® junto con digoxina, ciclosporina o tacrolimus. Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, se recomienda controlar la INR durante la administración conjunta 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 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.

Se estudió ivacaftor con el sustrato de la CYP2C8 rosiglitazona. No se observó ningún efecto significativo en la exposición a rosiglitazona. Por lo tanto no es necesario ajuste de dosis con los sustratos de CYP2C8 como rosiglitazona.

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con ivacaftor en mujeres embarazadas. Ivacaftor no resultó teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal a dosis que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 5 veces (de acuerdo a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales) y 11 veces (de acuerdo al ABC de ivacaftor), respectivamente, la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (ver ***Datos preclínicos sobre seguridad***). Como los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, se debería usar ivacaftor 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. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que ivacaftor se excreta en la leche de ratas hembra en periodo de lactancia. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños, por lo tanto ivacaftor debe utilizarse durante la lactancia únicamente si el posible beneficio supera al posible riesgo.

Fertilidad

Ivacaftor afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de 200 mg/kg/día (que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 8 y 5 veces, respectivamente, la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos de acuerdo a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales) 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 macho y hembra a dosis ≤ 100 mg/kg/día (que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 6 y 3 veces, respectivamente, la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos de acuerdo a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales).

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

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.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Ivacaftor produjo un efecto inhibitor 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 μM , 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 macho y hembra a dosis de 200 y 100 mg/kg/día , respectivamente. En las hembras, las dosis superiores a esta se asociaron a disminuciones 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 que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 5 veces (de acuerdo a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales) y 11 veces (de acuerdo al ABC de ivacaftor), respectivamente, la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos. A dosis maternalmente tóxicas en ratas, ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos y 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 disminuciones 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 (que dieron lugar a exposiciones de 0,22 veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos según la exposición sistémica a ivacaftor y sus metabolitos principales). No se ha observado este hallazgo en los fetos de las ratas hembra tratadas entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías de rata 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 ivacaftor demostraron que ivacaftor no fue carcinogénico en ninguna de las especies. Las exposiciones plasmáticas a ivacaftor en ratones macho y hembra a la dosis no carcinogénica (200 mg/kg/día, la dosis más alta analizada) fueron aproximadamente 4 y 7 veces más altas, respectivamente, que la exposición medida en humanos tras el tratamiento con ivacaftor, y al menos 1,2 y 2,4 veces más altas, respectivamente, con respecto a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales. Las exposiciones plasmáticas a ivacaftor en ratas macho y hembra a la dosis no carcinogénica (50 mg/kg/día, la dosis más alta analizada) fueron aproximadamente 16 y 29 veces más altas, respectivamente, que la exposición medida en humanos tras el tratamiento con ivacaftor, y 6 y 9 veces más altas, respectivamente, con respecto a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales.

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 ivacaftor incluyeron dolor abdominal y aumento de las aminotransferasas (ver **ADVERTENCIAS**)

Tabla de reacciones adversas

La **Tabla 2** 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 ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes de 6 años y mayores tratados con ivacaftor

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Muy frecuentes	Infección en las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Rinitis
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Muy frecuentes	Mareos
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Molestia en el oído
	Frecuentes	Dolor de oído
	Frecuentes	Acúfenos
	Frecuentes	Hiperemia de la membrana timpánica
	Poco frecuentes	Taponamiento del oído
	Frecuentes	Trastorno vestibular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal
	Muy frecuentes	Dolor bucofaríngeo
	Frecuentes	Eritema faríngeo
	Frecuentes	Congestión de los senos paranasales
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal
	Muy frecuentes	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de las aminotransferasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Inflamación de la mama
	Frecuentes	Bulto en la mama
	Poco frecuentes	Ginecomastia
	Poco frecuentes	Trastornos del pezón
	Poco frecuentes	Dolor en el pezón
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Bacterias en el esputo

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Exantema:

Los datos recopilados, señalan que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de los pacientes no suspendieron el tratamiento por esta causa.

Trastornos del oído y del laberinto

La incidencia de trastornos del oído y del laberinto fue de 9,2% en los pacientes tratados con ivacaftor. La mayoría de los casos fueron de una intensidad de leve a moderada, solo

un episodio de dolor de oído se describió como severo, ningún episodio fue grave y ningún paciente suspendió el tratamiento por estas causas.

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea:

La incidencia de cefalea fue del 23,9% en los pacientes tratados con ivacaftor. Los datos de todos los ensayos clínicos y los datos de post comercialización indican que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de los pacientes no debieron suspender el tratamiento por cefalea.

Mareos

La incidencia de mareos fue de 19,2% en los pacientes tratados con ivacaftor. Los datos de los ensayos clínicos y los datos de post comercialización indican que la mayoría de los casos no fueron graves y que la mayoría de los pacientes no suspendieron el tratamiento por esta causa.

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 senos paranasales y nasofaringitis) fue del 63,3% en los pacientes tratados con ivacaftor. La mayoría de los casos fueron con una intensidad de leve a moderada, un caso de infección de vías respiratorias altas y otro de congestión nasal se describieron como severos, ninguno fue grave y ningún paciente suspendió el tratamiento a causa de reacciones en las vías respiratorias altas.

Anomalías del laboratorio

Aumento de 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**).

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

SOBREDOSIFICACION

No se dispone de ningún antídoto específico para la sobredosis con Ivacaftor. El tratamiento de la sobredosis consiste en medidas de asistencia general, que incluyen el monitoreo de los signos vitales, pruebas de función hepática y la observación del estado clínico del paciente.

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

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

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

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

PRESENTACIONES: 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

GADOR S.A.

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

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Proyecto de Rótulo Primario



GADOR S.A.

IVACAR®

IVACAFTOR 150 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Lote N°:

Vencimiento:


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Proyecto de Rótulo Secundario

IVACAR®

IVACAFTOR 150 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Contenido: 60 comprimidos recubiertos

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacaftor.....	150 mg
Lauril sulfato de sodio	0,9408 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	36,5628 mg
Croscarmelosa sódica.....	33,900 mg
Celulosa microcristalina	107,6014 mg
Polivinilpirrolidona	28,2500 mg
Lauril sulfato de sodio	5,6500 mg
Celulosa microcristalina	80,8800 mg
Estearato de magnesio vegetal.....	6,2150 mg
Opadry II 85F28751 white	14,992 mg
(Alcohol polivinílico 5,9968 mg; Polietilenglicol 3,028384 mg; Dióxido de titanio 3,748 mg; Talco 2,218816 mg)	
Laca Alu. FD&C Azul N° 2	0,008 mg
Opadry FX silver 62W28547	1,000 mg
(Carboximetilcelulosa sódica 0,4850 mg; Maltodextrina 0,1880 mg; Dextrosa monohidrato 0,1520 mg; Pigmento perlado en base a mica 0,1000 mg; Lecitina 0,0750 mg)	

Posología: según indicación médica.

Lote N°

Vencimiento:

CONSERVACION: Mantener en su envase original, a temperatura no mayor a 30 °C.

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

**"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción
y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"**

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires.

Diretora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Nota: Igual rótulo llevarán los envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario.


anmat
Gador S.A.
CUIT 30500987185
Presidencia


anmat
GRECO Olga Noemi
CUIL 27113840973


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



24 de julio de 2018

DISPOSICIÓN N° 7152

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

CERTIFICADO N° 58757

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000116-17-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
IVACAFITOR 150 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	652868

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

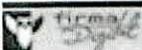
INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956





Buenos Aires, 13 DE JULIO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 7152

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58757

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GADOR SA

N° de Legajo de la empresa: 6073

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IVACAR

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

IVACAFOTOR 150 mg

Excipiente (s)

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA ACETATO SUCCINATO 36,5628 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 33,9 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 107,601 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA 28,25 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 6,5908 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 80,88 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 6,215 mg NÚCLEO 1
LECITINA 0,075 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL FDC NRO 2 LACA ALUMINICA 0,008 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 5,9968 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3,02838 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,748 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,21882 mg CUBIERTA 1
CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 0,485 mg CUBIERTA 1
MALTODEXTRINA 0,188 mg CUBIERTA 1
DEXTROSA MONOHIDRATO 0,152 mg CUBIERTA 1
PIGMENTO PERLADO CON BASE DE MICA (CI 77019/CI 77891) 0,1 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: ENVASES CONTENIENDO: 6 BLISTERS X 10 COMP. REC., 10 BLISTERS X 10 COMP.REC, 50 Y 100 BLISTERS X 10 COMP REC, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO.

Presentaciones: 60, 100, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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: Otros productos del sistema respiratorio.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: IVACAR® está indicado para el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad y mayores con un peso mayor o igual 25kg que presentan una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. IVACAR® también está indicado para el tratamiento de la FQ en pacientes de 18 años de edad y mayores que presenten una mutación R117H en el gen CFTR. Las indicaciones aprobadas quedan supeditadas a su verificación por estudios confirmatorios

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

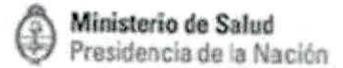
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

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



GADOR S.A.	1256/16	DARWIN 429	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
------------	---------	------------	----------------------------	---------------------

c) Acondicionamiento secundario:

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

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000116-17-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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