



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

**Disposición**

**Número:** DI-2017-9825-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 11 de Septiembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-2000-000246-15-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000246-15-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

Que asimismo la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM), teniendo en cuenta que en la Agencia Europea de Medicamentos el IFA IVACAFTOR se encuentra aprobado en forma

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

Que en tal sentido la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., por medio del expediente n° 1-47-2635-17-2 presentó el protocolo del Estudio Observacional denominado: "Estudio observacional a largo plazo de IVADECO ® en pacientes con fibrosis quística de 6 años de edad o mayores y peso corporal igual o mayor a 25 kg, con una de las siguiente mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R y en pacientes con fibrosis quística de 18 años de edad o mayores con una mutación R117H en el gen CFTR.", el cual fue considerado aceptable por la DERM, indicándole que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante esa DERM.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial IVADECO 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. .

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION06.PDF / 0 - 21/04/2017 10:39:37, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION07.PDF / 0 - 24/04/2017 16:43:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 18/04/2017 16:23:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 18/04/2017 16:23:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 18/04/2017 16:23:46 .

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

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

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión

de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 06/06/2016 12:35:26 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el protocolo del estudio observacional aprobado por expediente N° 1-47-2635-17-2, y presentar los informes de avance, las modificaciones y/o actualizaciones ante la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del INAME.

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

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

ARTÍCULO 9º.- Regístrese. Inscríbese 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° 1-0047-2000-000246-15-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2017.09.11 13:46:08 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, o=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2017.09.11 13:46:15 -03'00'



**IVADECO®**  
**IVACAFITOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

---

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**IVADECO®**  
**IVACAFITOR 150 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**

**Lea esta guía de IVADECO® detenidamente antes de empezar a utilizar el 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 MÉDICO.
- 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 adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**1. ¿Qué es IVADECO® y para qué se utiliza?**

**IVADECO®** contiene el principio activo Ivacaftor. Ivacaftor actúa a nivel del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*, por sus siglas en inglés), una proteína que forma un canal en la superficie celular que permite que partículas tales como el cloruro entren y salgan de la célula. Debido a las mutaciones en el gen *CFTR* (ver a continuación), el movimiento del cloruro se reduce en las personas con Fibrosis Quística (FQ). Ivacaftor ayuda a que ciertas proteínas *CFTR* anómalas se abran con más frecuencia para mejorar la entrada y salida del cloruro de la célula.

**IVADECO®** se utiliza para el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes 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*.

**IVADECO®** 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 utilizar IVADECO®?**

**No tome IVADECO®:**

- Si es alérgico a Ivacaftor o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 7).

**Advertencias y Precauciones**

Consulte a su médico si le han dicho que tiene enfermedad hepática o renal, ya que podrá ser necesario que su médico le ajuste la dosis de **IVADECO®**.



**IVADECO®**  
**IVACAFOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Se han observado resultados anómalos en las pruebas del hígado de los análisis de sangre en algunas personas que toman **IVADECO®**. Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrían indicar problemas de hígado:

- Dolor o molestia en la zona superior derecha del estómago (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 mientras esté tomando **IVADECO®**, sobre todo durante el primer año y especialmente si ha tenido las enzimas hepáticas elevadas en el pasado.

En algunos niños tratados con **IVADECO®** 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 **IVADECO®**.

#### **Niños**

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

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

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en la sangre en algunas personas que toman **IVADECO®**. Consulte al médico de su hijo inmediatamente si su hijo tiene alguno de estos síntomas, que podrían indicar problemas de hígado.

#### **Administración de IVADECO® con otros medicamentos**

**IVADECO®** puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos adquiridos sin receta, tales como los suplementos a base de plantas.

Algunos medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de **IVADECO®** o hacer que sea más probable que presente efectos adversos. **IVADECO®** también puede afectar a la forma de actuar de otros medicamentos.

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

- Antifúngicos (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos): ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol
- Antibióticos (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias): telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina
- Anticonvulsivantes (se utilizan para el tratamiento de las crisis epilépticas): fenobarbital, carbamazepina, fenitoína
- Medicamentos a base de plantas: Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Benzodiazepinas (se utilizan para el tratamiento de la ansiedad, insomnio, agitación, etc.): midazolam, alprazolam, diazepam, triazolam
- Inmunosupresores (se utilizan después de un trasplante de órganos): ciclosporina, tacrolimus
- Glucósidos cardíacos (se utilizan para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardíaco anormal llamado fibrilación auricular): digoxina



**IVADECO®**  
**IVACAF TOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

- Anticoagulantes (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre o que se hagan más grandes en la sangre y en los vasos sanguíneos): warfarina

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

**Toma de IVADECO® con alimentos y bebidas**

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

**Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en período 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 IVADECO®.

**Conducción y uso de máquinas**

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

**IVADECO® contiene lactosa**

IVADECO® contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

**3. ¿Cómo utilizar IVADECO®?**

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 cuánto IVADECO® debe tomar.

**Cómo tomar este medicamento**

- Tome este medicamento por vía oral (boca), con alimentos que contengan grasas. Las comidas y los aperitivos recomendados en las directrices de la FQ o las comidas recomendadas en las directrices nutricionales estándar contienen cantidades adecuadas de grasas. Ejemplos de comidas que contienen grasas son las preparadas con manteca o aceites o las que contienen huevos, quesos, frutos secos, leche entera, yogur, chocolate, pescado azul o carnes. Es importante tomar IVADECO® con alimentos que contienen grasas para obtener los niveles adecuados del medicamento en el organismo.

- Trague los comprimidos enteros, no deben partirse.

**Si toma más IVADECO® del que debe**

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



**IVADECO®**  
**IVACAFTOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

---

**Si olvidó tomar IVADECO®**

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

**Si interrumpe el tratamiento con IVADECO®**

Tome **IVADECO®** 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, pregunte a su médico.

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de IVADECO®?**

Al igual que todos los medicamentos, **IVADECO®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

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

Otros efectos adversos son:

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

- Infección en las vías respiratorias altas (resfrío 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):

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

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

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

**Efectos adversos adicionales en niños**

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



**IVADECO®**  
**IVACAFITOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta guía.

**5. Sobredosificación con IVADECO®**

No existe un antídoto específico para la sobredosis de **IVADECO®**. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales, pruebas de la función hepática y observación del estado clínico del paciente.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**6. Conservación de IVADECO®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura menor a 25°C.

**7. Información adicional de IVADECO®**

**Composición de IVADECO®**

- El principio activo es Ivacaftor. Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de Ivacaftor.
- Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Succinato acetato de hiproxipropilmetilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II blue (Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica azul brillante, Laca aluminica indigo carmín).

**Presentación de IVADECO®**

**IVADECO®/ IVACAFITOR 150 mg, Comprimidos recubiertos:** Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

**IVADECO®, se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos, ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el**  
**Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273,**  
**email: [infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**  
**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>**  
**o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234**

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





**IVADECO®**  
**IVACAF TOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**  
**CERTIFICADO N°**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente  
*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: [www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



**IVADECO®**  
**IVACAFITOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**IVADECO®**  
**IVACAFITOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **IVADECO®** contiene: Ivacaftor 150 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Succinato acetato de hiproxipropilmetilcelulosa, Croscarmelosásódica, Laurilsulfato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II blue (Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica azul brillante, Laca aluminica indigo carmín).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

**INDICACIONES**

**IVADECO®** está indicado en el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes 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 (clase III) en el gen *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*.  
**IVADECO®** 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*.

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

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción**

Ivacaftor es un potenciador de la proteína *CFTR*, es decir, 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 de Ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg a voluntarios sanos con el estómago lleno, la media ( $\pm$  DE) para el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  fue de 10600 (5260) ng\*h/ml y de 768 (233) ng/ml, respectivamente. Después de la administración cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de Ivacaftor se alcanzaron a los 3 a 5 días, con una tasa de acumulación que osciló entre 2,2 y 2,9.

### Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de Ivacaftor, la exposición a Ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 25 mg cada 12 horas a 450 mg cada 12 horas. La exposición a Ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso. Por lo tanto, Ivacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La mediana (rango) del  $t_{m\acute{a}x}$  es aproximadamente de 4,0 (3,0; 6,0) horas con el estómago lleno.

### Distribución

Ivacaftor se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente el 99%, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Ivacaftor no se fija a los eritrocitos humanos.

Después de la administración oral de 150 mg cada 12 horas durante 7 días a voluntarios sanos con el estómago lleno, el volumen de distribución aparente medio ( $\pm$  DE) 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 que una cincuentava parte de la potencia de Ivacaftor y no se considera farmacológicamente activo.

### Eliminación

Tras la administración oral, la mayor parte de Ivacaftor (87,8%) se elimina por las heces después de la conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representaron aproximadamente el 65% de la dosis total eliminada con un 22% en forma de M1 y un 43% en forma de M6. La excreción urinaria de Ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante. La semivida terminal aparente fue aproximadamente de 12 horas tras una única dosis con el estómago lleno. El clearance aparente (CL/F) de Ivacaftor fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con FQ. La media ( $\pm$  DE) del CL/F tras una dosis única de 150 mg fue de 17,3 (8,4) l/h en sujetos sanos.

### Proporcionalidad de la dosis/tiempo

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

### Insuficiencia hepática

Tras una sola dosis de 150 mg de Ivacaftor, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron una  $C_{m\acute{a}x}$  de Ivacaftor similar (media [ $\pm$ DE] de 735 [331] ng/ml), pero el  $AUC_{0-\infty}$  de Ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media [ $\pm$ DE] de 16800 [6140] ng\*h/ml) en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. Las simulaciones para predecir la exposición en estado estacionario a Ivacaftor mostraron que al reducir la dosis de 150 mg cada 12 horas a 150 mg una vez al día, los adultos con insuficiencia hepática moderada presentarían unos valores de  $C_{m\acute{a}n}$  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 dicho caso, la dosis inicial debe ser de 150 mg cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de



**IVADECO®**  
**IVACAFITOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES**).

#### **Insuficiencia renal**

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de Ivacaftor y sus metabolitos en la orina (solo el 6,6% de la radiactividad total se recuperó en la orina). La excreción urinaria de Ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante (menos del 0,01% tras la administración oral de una única dosis de 500 mg). Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se administre Ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES**).

#### **Población pediátrica**

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

<b>Tabla 1: Exposición media (DE) a Ivacaftor por grupo de edad</b>			
Grupo de edad	Dosis	C <sub>min, ee</sub> (ng/ml)	AUC <sub>t, ee</sub> (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)

#### **Sexo**

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

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

#### **Posología**

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

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

**IVADECO®** se debe administrar con alimentos que contengan grasas. Las comidas y los aperitivos recomendados en las directrices de la FQ o las comidas recomendadas en las directrices nutricionales estándar contienen cantidades adecuadas de grasas. Ejemplos de comidas que contienen grasas son las preparadas con manteca o aceites o las que contienen huevos, quesos, frutos secos, leche entera

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

#### Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que normalmente se toma el comprimido, 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 **IVADECO®** en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (Ver **PRECAUCIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

##### *Insuficiencia hepática*

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

##### *Uso concomitante de inhibidores de CYP3A*

Cuando se coadministre con inhibidores potentes de CYP3A (por ej.: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), **IVADECO®** debe administrarse a una dosis de 150 mg dos veces a la semana (Ver **PRECAUCIONES**).

Cuando se coadministre con inhibidores moderados de CYP3A (por ej.: fluconazol, eritromicina), **IVADECO®** debe administrarse a una única dosis diaria de 150 mg (Ver **PRECAUCIONES**).

##### *Población pediátrica*

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

Con **IVADECO®** comprimidos no se puede conseguir una dosis adecuada para niños menores de 6 años con un peso inferior a 25 kg.

No se ha establecido la eficacia de **IVADECO®** 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.

#### **Modo de administración**

Debe administrarse vía oral. Los comprimidos deben ingerirse enteros (es decir, los pacientes no deben masticar, partir ni disolver el comprimido).

**IVADECO®** se debe tomar con alimentos que contengan grasas.

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



**IVADECO®**  
**IVACAFITOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

### **CONTRAINDICACIONES**

Ivacaftor está contraindicado en personas con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver **COMPOSICIÓN**).

### **ADVERTENCIAS**

Solo hay datos limitados en pacientes portadores de la mutación *G551D* en el gen *CFTR* con un porcentaje predicho de VEF<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) inferior al 40%.

No se pudo establecer la eficacia clínica en los pacientes con la mutación *G970R* en el gen *CFTR*.

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

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

La evidencia de un efecto positivo ha demostrado ser menor en pacientes con una mutación *R117H-7T* que se asocia a una menor gravedad de la enfermedad. Siempre que sea posible, se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada con la mutación *R117H*, ya que puede ser un dato informativo al considerar el tratamiento en pacientes con una mutación *R117H* (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

### **PRECAUCIONES**

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

Es frecuente el aumento moderado de las aminotransferasas (alanina-aminotransferasa [ALAT] o aspartato-aminotransferasa [ASAT]) en los sujetos con FQ.

Se recomienda realizar las pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En todos los pacientes con antecedentes de aumentos de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente de las pruebas de la función hepática.

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

#### **Insuficiencia renal**

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

#### **Insuficiencia hepática**

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

#### **Pacientes después de un trasplante de órganos**

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

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

Ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y CYP3A5. Los medicamentos que inhiben o inducen la actividad de CYP3A pueden interferir en la farmacocinética de Ivacaftor. Se debe ajustar la dosis de Ivacaftor cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes y moderados de CYP3A. La exposición a Ivacaftor puede disminuir con el uso concomitante de inductores de CYP3A, pudiendo

dar lugar a una posible pérdida de la eficacia de Ivacaftor (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Ivacaftores un inhibidor débil de CYP3A y P-gp y un posibleinhibidor de CYP2C9.

*Medicamentos que afectan la farmacocinética de Ivacaftor:*

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

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

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

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

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

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

*Efecto de Ivacaftor sobre otros medicamentos:*

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

**Otras recomendaciones**

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

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



**IVADECO®**  
**IVACAFITOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

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

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

#### **Cataratas**

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

#### **Lactosa**

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

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Fertilidad*

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

##### *Embarazo*

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Ivacaftor en mujeres embarazadas. Estudios de toxicidad realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 5 veces la dosis diaria en humanos no han revelado indicios de daño fetal debido a Ivacaftor (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Ivacaftor debe administrarse durante el embarazo solamente en caso de ser claramente necesario.

##### *Lactancia*

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

#### **Empleo en Pediatría**

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

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

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

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Ivacaftor produjo un efecto 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  $\mu M$ , que es comparable a la





**IVADECO®**  
**IVACAFITOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

$C_{m\acute{a}x}$  (5,0  $\mu$ M) de Ivacaftor a las dosis terapéuticas. Sin embargo, no se observó una prolongación del intervalo QT inducida por Ivacaftor en un estudio de telemetría en perros a dosis únicas de hasta 60 mg/kg, ni en las determinaciones del ECG de los estudios con dosis repetidas de hasta 1 año de duración al nivel de dosis de 60 mg/kg/día en perros ( $C_{m\acute{a}x}$  después de 365 días = 36,2 a 47,6  $\mu$ M). Ivacaftor produjo un aumento relacionado con la dosis, aunque transitorio, en los parámetros de la presión sanguínea en perros con dosis orales únicas de hasta 60 mg/kg.

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

Ivacaftor no resultó teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal a dosis de aproximadamente 6 y 12 veces la exposición en seres humanos con la dosis terapéutica, respectivamente. A dosis maternalmente tóxicas en ratas, Ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos, un aumento en la incidencia de costillas cervicales, costillas hipoplásicas, costillas onduladas e irregularidades en el esternón, entre ellas, fusiones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Ivacaftor no produjo defectos en el desarrollo de las crías de las ratas preñadas que recibieron dosis orales de 100 mg/kg/día desde la gestación hasta el parto y durante el destete. Dosis por encima de esta produjeron una disminución del 92% y 98% de los índices de supervivencia y lactancia, respectivamente, así como disminuciones en los pesos corporales de las crías.

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 con niveles de dosis de 10 mg/kg/día y superiores (0,22 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos en base a la exposición sistémica de Ivacaftor y sus metabolitos; las exposiciones se obtuvieron a partir de análisis no compartimentales (ANC) de las concentraciones plasmáticas de todos los sujetos del estudio 5). No se ha observado este hallazgo en los fetos de las hembras tratadas entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías expuestas en cierta medida a través de la ingesta de la leche materna hasta el día 20 después de nacer, en las ratas de 7 semanas ni en los perros de 4 a 5 meses. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. Los estudios de dos años en ratones y ratas para evaluar el potencial carcinogénico de Ivacaftor demostraron que Ivacaftor no fue carcinogénico en ninguna de las especies. Las exposiciones plasmáticas a Ivacaftor en ratones a la dosis no carcinogénica (200 mg/kg/día, la dosis más alta analizada) fueron aproximadamente de 4 a 7 veces más altas que los niveles plasmáticos medidos en seres humanos tras el tratamiento con Ivacaftor. Las exposiciones plasmáticas a Ivacaftor en ratas a la dosis no carcinogénica (50 mg/kg/día, la dosis más alta analizada) fueron aproximadamente de 17 a 31 veces más altas que los niveles plasmáticos medidos en seres humanos tras el tratamiento con Ivacaftor.

Ivacaftor dio negativo en genotoxicidad en una serie de pruebas estándar *in vitro* e *in vivo*.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas graves observadas en los pacientes que recibieron 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  $< 1/10$ ); pocofrecuentes ( $\geq 1/1.000$  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 de 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 hepato biliares	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	Trastorno del pezón
	Poco frecuentes	Dolor de pezón
Exploraciones complementarias	Muy Frecuentes	Bacterias en el esputo

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

*Exantema*

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

*Trastornos del oído y del laberinto*

La incidencia de trastornos del oído y del laberinto fue del 9,2% en los pacientes tratados con Ivacaftor. La mayoría de los acontecimientos se describieron con una intensidad de leve a moderada, un acontecimiento de dolor de oído se describió como severo, ninguno fue grave y ningún paciente suspendió el tratamiento por los trastornos del oído y del laberinto.

*Trastornos del sistema nervioso*

**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 poscomercialización indican que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de estos pacientes no suspendieron el tratamiento por la cefalea.

**Mareos:** La incidencia de mareos fue de 19,2% en los pacientes tratados con Ivacaftor. Los datos de todos los ensayos clínicos y los datos poscomercialización indican que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de estos pacientes no suspendieron el tratamiento por los mareos.

#### *Reacciones en las vías respiratorias altas*

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

#### *Anomalías de laboratorio*

##### Aumento de las aminotransferasas:

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

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Ivacaftor. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales, pruebas de la función hepática y observación del estado clínico del paciente.

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **PRESENTACIÓN**

**IVADECO®/IVACAFITOR 150 mg:** Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura menor a 25°C, en su envase original.



**IVADECO®**  
**IVACAFITOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



**Firma  
Digital**

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



IVADECO®  
IVACAF TOR 150 mg  
Comprimidos recubiertos

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER**

**TUTEUR**  
**IVACAF TOR 150 mg**  
Lote:  
Vencimiento:



*firma  
Digital*

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**IVADECO®**  
**IVACAFOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO (FRASCO): ETIQUETA**

**IVADECO®**  
**IVACAFOR 150 mg**  
Comprimidos recubiertos

**Industria Argentina**  
**Venta bajo receta archivada**

60 comprimidos recubiertos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de **IVADECO®** contiene: Ivacaftor 150 mg. Excipientes: c.s.

Conservar a temperaturas menores a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**  
**CERTIFICADO N°:**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:



**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



**IVADECO®**  
**IVACAFTOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE**

**IVADECO®**  
**IVACAFTOR 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **IVADECO®** contiene: Ivacaftor 150 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Succinato acetato de hiproxipropilmetilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry II blue (Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica azul brillante, Laca aluminica indigo carmín).

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**IVADECO®** Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C.

**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 N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,  
Argentina.

**CHIALE Carlos Alberto**  
**CUIL 20120911113**

**ELABORADO EN:** Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de

entina.

  
Firma Digital

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia

  
anmat



12 de septiembre de 2017

**DISPOSICIÓN N° 9825**

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

**CERTIFICADO N° 58465**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000246-15-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IVACAFTOR 150 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

648142



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956

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

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

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

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

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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





Buenos Aires, 11 DE SEPTIEMBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 9825

ANEXO

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

**CERTIFICADO N° 58465**

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: IVADECO

Nombre Genérico (IFA/s): IVACFTOR

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

IVACAFOR 150 mg
-----------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

LACTOSA MONOHIDRATO 170,6 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 168 mg NÚCLEO 1
SUCCINATO ACETATO DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 35 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 22,4 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 5,6 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 2,8 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,6 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 6,72 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,78 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3,44 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,52 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL BRILLANTE, LACA ALUMINICA (CI 42090) 0,252 mg CUBIERTA 1
COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA (CI 73015) 0,168 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA - BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR FRASCO  
10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO DE 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
6 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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 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 FÁRMACOS PARA EL SISTEMA RESPIRATORIO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: IVADECO® está indicado en el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes 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 (clase III) en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. IVADECO® 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. "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
VICROFER S.R.L	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000246-15-7



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