



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

Disposición

Número: DI-2018-1606-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 9 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-38449632-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-38449632-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IVADECO / IVACAFTOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IVACAFTOR 150 mg, aprobada por Certificado N° 58.465.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IVADECO / IVACAFTOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, IVACAFTOR 150 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: IF-2018-50284178-APN-DERM#ANMAT (Rótulo primario) y IF-2018-50283837-APN-DERM#ANMAT (Rótulo secundario); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-50284592-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-50284784-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.465, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y Rótulos, prospectos e Información para el paciente.

EX-2018-38449632-APN-DGA#ANMAT

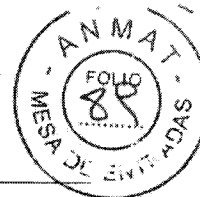
Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.09 16:08:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social



IVADECO®
IVACAF TOR 150 mg
Comprimidos recubiertos

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO (FRASCO): ETIQUETA

IVADECO®
IVACAF TOR 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°: 58.465

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:


Farm. Jorgetina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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


ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-30084098-APN-DEMA/ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50284178-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 8 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-38449632- Rótulo primario, Certificado N°58.465.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.08 17:34:54 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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: 2018.10.08 17:34:55 -03'00'



IVADECO®
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos

ORIGINAL



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®** Ivacaftor 150 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Polisorbato, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Polivinilpirrolidona, Opadry II blue (Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica azul brillante, Laca aluminica azul 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° 58.465**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:


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.

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


ALBERTO P. BARROS
APODERADO


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-30285099-APN-DEMA-ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50283837-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 8 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-38449632- Rótulo secundario, Certificado N°58.465.

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

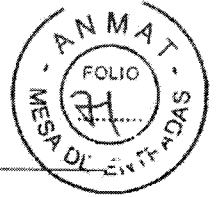
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.08 17:33:56 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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: 2018.10.08 17:33:57 -03'00'



IVADECO® **ORIGINAL**
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, Polisorbato, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Polivinilpirrolidona, Opadry II blue (Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica azul brillante, Laca aluminica azul 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 en adelante con un peso de 25 kg o más, que presentan una mutación en el gen *CFTR* sensible al efecto de Ivacaftor en función de los datos clínicos y /o ensayos *in vitro* descriptos en el mecanismo de acción.

La indicación aprobada queda supeditada 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 en la superficie de las células epiteliales de múltiples órganos. Ivacaftor, *in vitro*, aumenta la apertura (o activación) del canal de CFTR intensificando el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas. El nivel general del transporte de cloruro de CFTR mediado por Ivacaftor depende de la cantidad de proteína CFTR presente en la superficie de la célula y de la respuesta que muestre una proteína CFTR particular con mutación a la potenciación de Ivacaftor.

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

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

Los datos que se muestran en la **Figura 1** corresponden a la media (n = 3-7) de la variación neta con respecto al inicio, en el transporte de cloruro mediado por CFTR después del agregado de Ivacaftor a las células FRT que expresan proteínas CFTR mutadas. El umbral de respuesta al cloruro de CFTR *in vitro* se designó como un aumento neto de, al menos, un 10 % de lo normal con respecto al inicio (línea de puntos) dado que es predictivo, o se espera razonablemente que prediga el beneficio clínico. Las mutaciones con un aumento en el transporte de cloruro del 10 % o más se consideran

IF-2018-30084692-APN-DERMA/ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

1

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 1 de 13
APODERADO



IVADECO®
IVACAFTOR 150 mg
 Comprimidos recubiertos

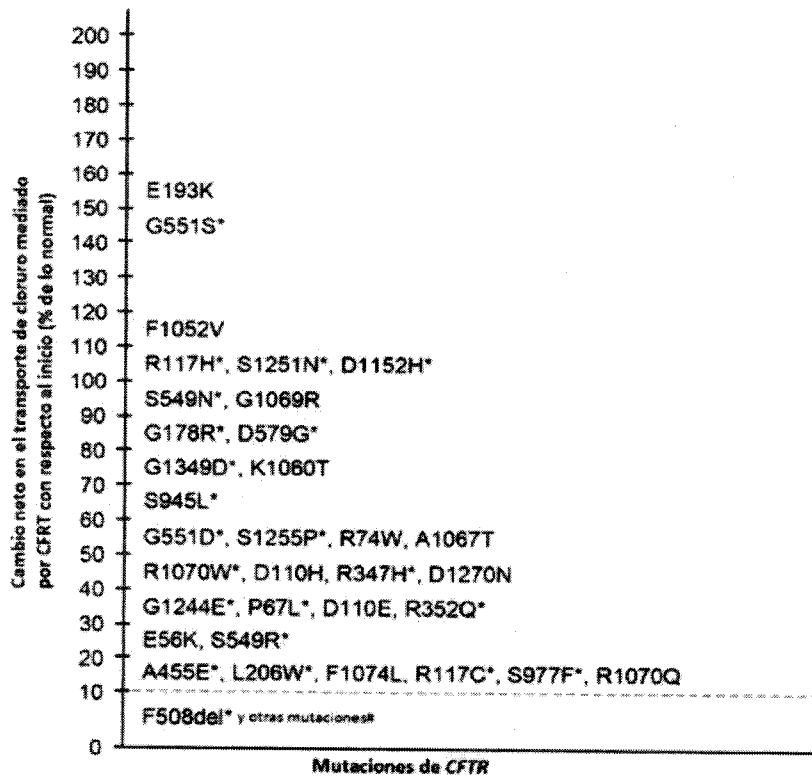
ORIGINAL



sensibles. Los pacientes deben tener, al menos, una mutación de CFTR que responda a Ivacaftor para ser indicado.

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

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



* Existen datos clínicos para estas mutaciones
 # Las mutaciones A46D, G85E, E92K, P205S, R334W, R347P, T338I, S492F, I507del, V520F, A559T, R560S, R560T, A561E, L927P, H1054D, G1061R, L1065P, R1066C, R1066H, R1066M, L1077P, H1085R, M1101K, W1282X, N1303K en el gen CFTR no alcanzan el umbral de cambio en el transporte de cloruro mediado por CFTR de, al menos, un 10 % de lo normal con respecto al inicio.

Se debe tener en cuenta que las mutaciones en el sitio de empalme no pueden estudiarse en este ensayo de FRT y no se incluyen en la **Figura 1**. Existe evidencia de eficacia clínica para las mutaciones en el sitio de empalme no canónico 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G y E831X, y estas se detallan en la **Tabla 1**. La mutación G970R causa un defecto de empalme, lo que genera una presencia escasa o nula de la proteína CFTR en la superficie celular que puede verse potenciada por Ivacaftor.

Ivacaftor también aumentó el transporte de cloruro en las células epiteliales bronquiales humanas (HBE, por sus siglas en inglés) cultivadas, derivadas de pacientes con FQ que portaban *F508del* en un alelo de CFTR y G551D o R117H-5T en el segundo alelo de CFTR.

IF-2018-30084692-APN-DERMA/ANMAT
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

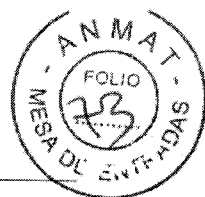
Farm. J. Argentina Parrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 2 de 25
 APODERADO



IVADECO®
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos

ORIGINAL



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

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

E56K	G178R	S549R	S977F	F1074L	2789+5G→A
P67L	E193K	G551D	F1052V	D1152H	3272-26A→G
R74W	L206W	G551S	K1060T	G1244E	3849+10kbC→T
D110E	R347H	D579G	A1067T	S1251N	
D110H	R352Q	711+3A→G	G1069R	S1255P	
R117C	A455E	E831X	R1070Q	D1270N	
R117H	S549N	S945L	R1070W	G1349D	

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg a voluntarios sanos con el estómago lleno, la media (\pm DE) para el AUC y la C_{\max} 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_{\max} es aproximadamente de 4,0 (3,0; 6,0) horas al administrarse junto con alimentos.

Distribución

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

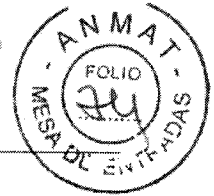
IF-2018-30084699-APN-DEAM/ANMAT

Farm. J. Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 3 de 13



IVADECO®
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos



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_{max} 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_{min} 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 acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

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)

IF-2018-30084699-APN-DEMA/ANMAT

TUTEUR S.A. S.P.A.

4

Farm. ~~Virgínia~~ Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. S.P.A.

Página 46 del 235
ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO



IVADECO®
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos

ORIGINAL



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.

POSOLÓGIA 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 más con un peso igual o mayor a 25 kg

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución mientras se utiliza **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 que 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 (U-2018-300-0026) PN-DEAV-ANMAT

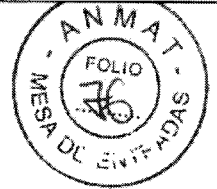
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

5



IVADECO®
IVACAFTR 150 mg
Comprimidos recubiertos

ORIGINAL



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.

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®**.

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 VEF₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) inferior al 40%.

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

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

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

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

PRECAUCIONES

Efecto en las pruebas de la función hepática

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

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

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

Insuficiencia renal

Farm. ~~Argentina~~ Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
IF-2018-30284692-APN-DEMA/ANMAT
ALBERTO P. BARROS
APODERADO
Página 6 de 135



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



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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes después de un trasplante de órganos

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Medicamentos que afectan la farmacocinética de Ivacaftor:

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

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

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

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

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

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

CP-2018-3008-099-APN-D8AVP/INMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

7

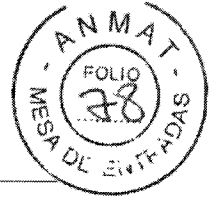
Farm. ~~INORINA~~ ~~Barini~~
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO C. BARRIOS
Página 7 de 195
MODERADO



IVADECO®
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos

ORIGINAL



de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, de forma consistente con la inhibición débil de la P-gp ejercida por Ivacaftor. La administración de Ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos de CYP3A y/o P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas. Utilizar con precaución y controlar los efectos adversos asociados a las benzodiazepinas cuando se utilice concomitantemente midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam. Usar con precaución y controlar adecuadamente cuando se utilice concomitantemente digoxina, ciclosporina o tacrolimus. Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, se recomienda controlar el RIN (relación internacional normalizada) durante la coadministración con warfarina.

Otras recomendaciones

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

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

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

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con Ivacaftor. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticosteroides 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 ≤ 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

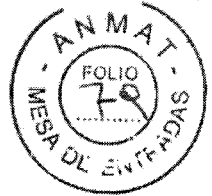
Farm. J. Argelina Ferrini
Co-Directora Técnica

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.
IF-2018-50084992-APN-DEMA-ANMAT
ALBERTO P. BARROS
APODERADO
Página 8 del 235



IVADECO®
IVACAFITOR 150 mg
Comprimidos recubiertos

ORIGINAL



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 periodo 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

Ivacaftor está indicado para el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad en adelante que presentan una mutación en el gen CFTR que es sensible a la potenciación del Ivacaftor en función de datos y/o ensayos *in vitro* (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Los ensayos clínicos incluyeron a los siguientes pacientes con FQ:

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

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_{50} de 5,5 μM , que es comparable a la C_{max} (5,0 μM) 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_{max} después de 365 días = 36,2 a 47,6 μM). 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 maternamente 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.

Farm. 
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

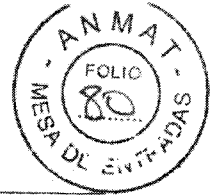
IF-2018-50084692-APN-DEMAN-ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

9

Página 10 de 13
APODERADO



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



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] k 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 3 muestra las reacciones adversas observadas con Ivacaftor. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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.

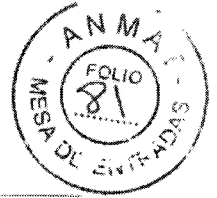
Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes de 6 años y mayores tratados con Ivacaftor.

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	Dolor de cabeza
	Muy frecuentes	Mareos
	Muy frecuentes	Náuseas
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

IF-2018-39074692-APN-DESVI/ANMAT TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



IVADECO® ORIGINAL
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal
	Muy frecuentes	Dolor bucofaringeo
	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
	Muy frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema
	Muy frecuentes	Sarpullido
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 de pezón
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy Frecuentes	Hipoglucemia
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 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.

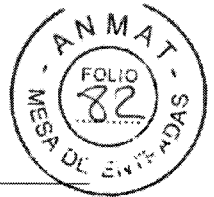
Trastornos del sistema nervioso

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 del 9,2% en los pacientes tratados con Ivacaftor. Los datos de todos los ensayos clínicos y los datos poscomercialización indican que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de estos pacientes no suspendieron el tratamiento por los mareos.



IVADEC®
ORIGINAL
IVACAFOR 150 mg
Comprimidos recubiertos



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 intensidad de leve a moderada, un acontecimiento de infección en las vías respiratorias altas y uno de congestión nasal se describieron como severos, ninguno fue grave y ningún paciente suspendió el tratamiento por las reacciones en las vías respiratorias altas.

Anomalías de laboratorio

Aumento de las aminotransferasas:

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

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

IVADEC® / IVACAFOR 150 mg, Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

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

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°: 58.465

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. **APN-DERMA-ANMAT**



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50284592-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 8 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-38449632- Prospectos, Certificado N°58.465.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

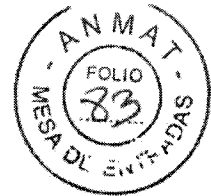
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.08 17:36:08 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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: 2018.10.08 17:36:09 -03'00'



IVADECO® ORIGINAL
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

IVADECO®
IVACAFTOR 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 o más años de edad con un peso de 25 kg o más, y que presentan una mutación en el gen **CFTR** sensible al efecto de Ivacaftor en función de los datos clínicos y/o ensayos *in vitro*.

2. ¿Qué necesita saber antes de 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®**.

Se han observado alteraciones en la función hepática en 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)

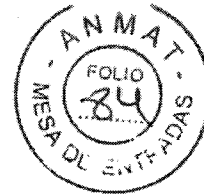

Farm. Jorgetina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
IF-2018-30084089-APN-DE
ALBERTO P. BARROS
APODERADO



ORIGINAL

IVADECO®
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos



- Piel u ojos de color amarillo
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Orina oscura

Su médico le hará análisis de sangre para comprobar cómo funciona el hígado 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 han observado alteraciones en el cristalino de los ojos (cataratas) 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 inmediatamente si su hijo tiene alguno de estos síntomas que podrían indicar problemas hepáticos.

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 la forma de actuar de **IVADECO®** o hacer que sea más probable que presente efectos adversos. **IVADECO®** también puede afectar 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
- 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.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

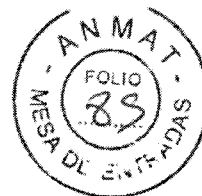
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-30084099-APN-DERMA/ANMAT
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Página 8 de 135



ORIGINAL



IVADECO®
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos

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

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.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

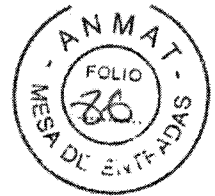
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
IF-2018-39087089-APN-DERIV/ANMAT

ORIGINAL



IVADECO®
IVACAFITOR 150 mg
Comprimidos recubiertos



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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Congestión de los senos paranasales
- Mucosidad nasal
- Dolor de oído, molestia en el oído
- Silbidos en los oídos
- 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 las mamas
- 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.

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

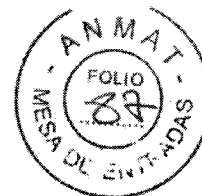
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. 
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-39024099-APN-DEMA/ANMAT



ORIGINAL



IVADECO®
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos

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, Polisorbato, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato sódico, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Polivinilpirrolidona, Opadry II blue (Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica azul brillante, Laca aluminica azul indigo carmín).

Presentación de IVADECO®

IVADECO®/ IVACAFTOR 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 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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

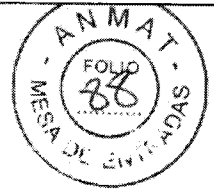
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2018-39284089-APN-DERIV#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ORIGINAL



IVADECO®
IVACAFOR 150 mg
Comprimidos recubiertos

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 58.465

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

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.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
IF-2018-30089894-APN-DERIVANMAT
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-50284784-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 8 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-38449632- Inf. pacientes, Certificado N°58.465.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

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: 2018.10.08 17:36:40 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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: 2018.10.08 17:36:41 -03'00'