IVACAR®
IVACAFTOR 75 mg
Granulado para administración oral

IVACAR®
IVACAFTOR 150 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada. Industria Argentina.

COMPOSICIÓN

Cada sobre de granulado para administración oral de IVACAR® contiene:
Ivacaftor ..... 75,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato ..... 18,2812 mg
Lauril sulfato de sodio ..... 0,4688 mg
Manitol ..... 338,0000 mg
Croscarmelosa sódica ..... 30,0000 mg
Sucralosa ..... 10,0000 mg
Polivinilpirrolidona ..... 28,2500 mg

Cada comprimido recubierto de IVACAR® contiene:
Ivacaftor ..... 150,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato ..... 36,5625 mg
Croscarmelosa sódica ..... 30,0000 mg
Lauril sufato de sodio ..... 0,9375 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102) ..... 157,4250 mg
Lactosa monohidrato CD30 ..... 167,2000 mg
Sílica coloidal anhidra ..... 2,2500 mg
Estearato de magnesio vegetal ..... 5,6250 mg
Indigotina laca aluminica ..... 0,0080 mg
Opadry II 85F28751 blanco [1] ..... 14,9920 mg
Opadry FX silver 62W28547 [2] ..... 1,0000 mg

[1] Alcohol polivinílico 5,997 mg; Polietilenglicol 3,028 mg; Dióxido de titanio 3,748 mg; Talco 2,219 mg.

[2] Carboximetilcelulosa sódica 0,485 mg; Maltodextrina 0,188 mg; Dextrosa monohidrato 0,152 mg; Pigmento perlado con base de mica (CI N° 77019/CI N° 77891) 0,1 mg; Lecitina 0,075 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

IVACAR® está indicado para el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 6 meses de edad o más con un peso ≥14kg que presentan una mutación en el gen CFTR sensible al efecto de ivacaftor de acuerdo a los datos de ensayos clínicos y/o *in vitro* (ver *Propiedades farmacológicas*).
Las indicaciones aprobadas quedan supeditadas a su verificación por estudios confirmatorios.
En caso de desconocerse el genotipo de un paciente, debe efectuarse un análisis de mutaciones de la FQ para detectar la presencia de una mutación en el gen *CFTR* y, posteriormente, debe verificarse el resultado con una secuenciación bidireccional, según lo recomienden las instrucciones de uso correspondientes al análisis de mutaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción
Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR, la proteína CFTR es un canal de cloruro que se encuentra presente en la superficie de las células epiteliales de múltiples órganos. Ivacaftor facilita el mayor transporte de cloruro potenciando la probabilidad de apertura del canal (o *gating*) de la proteína CFTR ubicada en la superficie celular. El nivel general del transporte de cloruro de CFTR mediado por ivacaftor depende de la cantidad de proteína CFTR que haya en la superficie de la célula y de la respuesta que muestre una proteína CFTR particular con mutación a la potenciación de ivacaftor.

Ensayo de transporte de cloruro de CFTR en células tiroideas de ratas de Fisher (FRT) que expresan la CFTR con mutación
La respuesta a ivacaftor del transporte de cloruro de la proteína CFTR con mutacion se determinó en estudios de electrofisiología con cámara Ussing usando un panel de líneas celulares FRT transfectadas con mutaciones individuales de *CFTR*. El ivacaftor aumentó el transporte de cloruros en células FRT que expresan mutaciones de *CFTR* que dan por resultado que la proteína CFTR sea suministrada a la superficie celular.
El umbral de respuesta del transporte de cloruros de CFTR *in vitro* fue designado como un aumento neto de al menos 10% del normal con respecto al valor inicial porque es predictivo o se espera razonablemente que prediga el beneficio clínico. Para las mutaciones individuales la magnitud del cambio neto por encima del valor inicial en el transporte de cloruros mediado por CFTR *in vitro* no está correlacionada con la magnitud de la respuesta clínica.
Los pacientes deben tener, al menos, una mutación de *CFTR* que responda a ivacaftor para ser indicado.
Se señala que las mutaciones del sitio de empalme no pueden ser estudiadas en el ensayo de FRT. Existe evidencia de eficacia clínica para las mutaciones de empalme no canónico *2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G* y *E831X*, y éstas se enumeran en la lista en la **Tabla 1**. La mutación *G970R* causa un defecto de empalme que da por resultado poca o ninguna proteína CFTR en la superficie celular que puede ser potenciada por ivacaftor.
Ivacaftor también aumentó el transporte de cloruros en 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 *CFTR*.
En la **Tabla 1** se enumeran las mutaciones que son sensibles a ivacaftor en base a 1) una respuesta clínica positiva y/o 2) datos *in vitro* en células FRT que indican que ivacaftor aumenta el transporte de cloruros en al menos 10% sobre el valor inicial (% del normal).

Tabla 1. Lista de las mutaciones del gen CFTR que producen la proteína CFTR y son sensibles a Ivacaftor

711+3A→G*	F311del	I148T	R75Q	S589N
2789+5G→A*	F311L	I175V	R117C*	S737F
3272-26A→G*	F508C	I807M	R117G	S945L*
3849+10kbC→T*	F508C;S1251N[1]	I1027T	R117H*	S977F*
A120T	F1052V	I1139V	R117L	S1159F
A234D	F1074L	K1060T	R117P	S1159P
A349V	G178E	L206W*	R170H	S1251N*
A455E*	G178R*	L320V	R347H*	S1255P*
A1067T	G194R	L967S	R347L	T338I
D110E	G314E	L997F	R352Q*	T1053I
D110H	G551D*	L1480P	R553Q	V232D
D192G	G551S*	M152V	R668C	V562I
D579G*	G576A	M952I	R792G	V754M
D924N	G970D	M952T	R933G	V1293G

D1152H*	G1069R	P67L*	R1070Q	W1282R
D1270N	G1244E*	Q237E	R1070W*	Y1014C
E56K	G1249R	Q237H	R1162L	Y1032C
E193K	G1349D*	Q359R	R1283M	
E822K	H939R	Q1291R	S549N*	
E831X*	H1375P	R74W	S549R*	

* Existen datos clínicos para estas mutaciones.

† Mutaciones complejas/compuestas en donde un solo alelo del gen CFTR tiene múltiples mutaciones; éstas existen independientemente de la presencia de las mutaciones en el otro alelo.

Evaluación del cloruro en el sudor

Se evaluaron cambios en el cloruro sudoral (un biomarcador) generados como respuesta a ivacaftor en siete ensayos clínicos. En un ensayo clínico cruzado, controlado con placebo, aleatorizado, de dos partes, doble ciego, en pacientes con FQ que tenían una mutación *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, o *S549R* en el gen *CFTR* (Ensayo 4), la diferencia del tratamiento en cambio de la media en el cloruro en el sudor con respecto al valor inicial hasta las 8 semanas de tratamiento fue de -49 mmoles/L (95% CI -57, -41). Los cambios de la media en el cloruro en el sudor para las mutaciones para las cuales está indicado ivacaftor oscilaban entre -51 a -8, mientras que el intervalo para los sujetos individuales con la mutación *G970R* fue de -1 a -11 mmoles/L. En un ensayo clínico abierto en el que participaron 34 pacientes de 2 a menos de 6 años de edad a los que se les administró 50 mg o 75 mg de ivacaftor dos veces por día (Ensayo 6), el cambio absoluto medio con respecto al valor inicial en el cloruro en el sudor hasta las 24 semanas de tratamiento fue de -45 mmoles/L (95% CI -53, -38) (ver *Uso en poblaciones especiales*). En un estudio cruzado de 8 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 períodos, de 3 tratamientos, en pacientes con FQ de 12 años de edad y mayores, que eran heterocigotas para la mutación *F508del* y con una segunda mutación *CFTR* que se predijo que era sensible a ivacaftor (Ensayo 7), la diferencia de tratamiento en el cambio de la media en el cloruro en el sudor desde el valor inicial del estudio hasta el promedio de la semana 4 y la semana 8 de tratamiento para pacientes tratados con ivacaftor fue de -4,5 mmoles/L (95% CI -6,7, -2,3). En un ensayo clínico abierto, de 24 semanas de duración en pacientes con FQ de menos de 24 meses de edad a los que se les administró o bien 25 mg, 50 mg o 75 mg de ivacaftor dos veces por día (Ensayo 8), el cambio absoluto medio con respecto al valor inicial en el cloruro en el sudor para los pacientes de 12 meses a menos de 24 meses de edad (n=10) fue de -73,5 mmoles/L (95% CI -86,0, -61,0) en la semana 24, el cambio absoluto medio con respecto al valor inicial en el cloruro en el sudor para los pacientes de 6 meses a menos de 12 meses de edad (n=6) fue de -58,6 mmoles/L (95% CI -75,9, -41,3) en la semana 24, y el cambio absoluto medio con respecto al valor inicial en el cloruro en el sudor para los pacientes de 4 meses a menos de 6 meses de edad (n=3) fue de -50 mmoles/L (95% CI -93,1, -6,9) en la semana 24 (ver *Uso en poblaciones especiales*).

No hubo una correlación directa entre la disminución en los niveles de cloruro en el sudor y la mejoría en la función pulmonar (VEF_1).

Electrofisiología cardíaca

El efecto de múltiples dosis de 150 mg y 450 mg de ivacaftor dos veces por día en el intervalo QTc fue evaluado en un estudio del intervalo QT aleatorizado de cuatro períodos, cruzado, controlado con placebo y compuesto activo (moxifloxacina 400 mg) en 72 sujetos sanos. En un estudio con capacidad demostrada para detectar pequeños efectos, el límite superior del intervalo de confianza unilateral del 95% para el mayor QTc ajustado por placebo y corregido según el valor inicial mediante el método de corrección de Fridericia (QTcF) fue inferior a 10 ms, que es el umbral de preocupación, según los requisitos regulatorios.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética (FC) del ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ.

Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg a voluntarios sanos en estado postprandial, las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{máx}$) se alcanzaron, aproximadamente, al cabo de 4 horas y la media (±DE) para el AUC (por sus siglas en inglés *Area under the curve*) y la $C_{máx}$ fue de 10.600 (5260) ng*h/ml y de 768 (233) ng/ml, respectivamente.

Después de administrar una dosis cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas de ivacaftor en estado estacionario se alcanzaron entre los días 3 y 5, con una razón de acumulación que varió de 2,2 a 2,9.

Absorción

La exposición al ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces cuando se administró con alimentos que contienen grasa. Por lo tanto, IVACAR® debe administrarse con alimentos con contenido graso, como huevos, manteca, pasta de maní, productos lácteos enteros (como leche entera, queso, yogur, leche materna y leche de fórmula para lactantes), entre otros. La mediana (intervalo) del $T_{máx}$ es de aproximadamente 4,0 (3,0; 6,0) horas en estado postprandial.

Los gránulos de ivacaftor (2 x 75 mg) tuvieron una biodisponibilidad similar al comprimido de 150 mg cuando se administraron con alimentos con contenido graso en sujetos adultos. El efecto de los alimentos en la absorción del ivacaftor es similar para la forma farmacéutica en gránulos y la forma farmacéutica en comprimidos de 150 mg de ivacaftor.

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

La vida media terminal aparente fue de aproximadamente 12 horas luego de una dosis única. La media del aclaramiento aparente (CL/F) del ivacaftor fue similar para los sujetos sanos y los pacientes con FQ. La CL/F (±DE) para la dosis de 150 mg fue de 17,3 (8,4) l/h en los sujetos sanos.

Excreción

Luego de la administración oral, la mayor parte del ivacaftor (87,8%) se elimina a través de las heces después de su conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representaron aproximadamente el 65% de la dosis total eliminada, con un 22% correspondiente al M1 y un 43% correspondiente al M6. Se observó una excreción urinaria insignificante del ivacaftor en forma de fármaco original inalterado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Los sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, puntuación de 7 a 9) tenían una $C_{máx}$ de ivacaftor similar, pero presentaron un incremento, aproximadamente, dos veces mayor en el $AUC_{0-\infty}$ del ivacaftor en comparación con los sujetos sanos con características demográficas correspondientes. De acuerdo con las simulaciones de estos resultados, se recomienda una dosis reducida de un comprimido de IVACAR® o un sobre de gránulos de IVACAR® una vez por día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) en la farmacocinética del ivacaftor, pero se prevé que el incremento del $AUC_{0-\infty}$ del ivacaftor sea inferior al doble. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C, puntuación de 10 a 15) en la farmacocinética del ivacaftor. Se desconoce la magnitud del incremento en la exposición de estos pacientes, pero se prevé que sea sustancialmente más alta que la observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada En los casos en que esté previsto que los beneficios superen los riesgos, IVACAR® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, a una dosis de un comprimido o un sobre de gránulos una vez por día o con una frecuencia menor (ver *Posología y forma de administración* y *Uso en poblaciones específicas*).

Insuficiencia renal

No se ha estudiado ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) ni en pacientes con enfermedad renal terminal. No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, dado que el ivacaftor y sus metabolitos tienen una eliminación

mínima en la orina (en un estudio de FC humana, se recuperó solo el 6,6% de la radiactividad total en la orina); sin embargo, se recomienda tener precaución cuando se administre IVACAR® a pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

Población pediátrica
Las siguientes conclusiones sobre las exposiciones entre los adultos y la población pediátrica se basan en los análisis de farmacocinéticos poblacionales.

Tabla 2. Exposición a ivacaftor por grupo etario, media (DE)

Grupo etario	Dosis	AUCss (ng*h/ml)
4 a menos de 6 meses (≥5 kg)	25 mg q12h	6480 (2520)^
6 a menos de 12 meses (5 kg a <7 kg)*	25 mg q12h	5360^
6 a menos de 12 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg q12h	9390 (3120)^
12 a menos de 24 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg q12h	9050 (3050)
12 a menos de 24 meses (≥14 kg a <25 kg)	75 mg q12h	9600 (1800)
2 a menos de 6 años (≥14 kg)	50 mg q12h	10.500 (4260)
2 a menos de 6 años (≥14 kg a <25 kg)	75 mg q12h	11.300 (3820)
6 a menos de 12 años	150 mg q12h	20.000 (8330)
12 a menos de 18 años	150 mg q12h	9240 (3420)
Adultos (≥18 años)	150 mg q12h	10.700 (4100)

* El valor se basa en los datos de un solo paciente; la desviación estándar no se informó.
^ Valores basados en modelos de FC poblacional que incorporan datos de pacientes de 4 a <6 meses de edad del Ensayo 8.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada en pacientes pediátricos a partir de los 6 meses con 14 kg o más a menos de 6 años
La posología recomendada de IVACAR® (gránulos para uso oral) es un sobre de 75 mg cada 12 horas (dosis diaria total 150mg) (ver **Tabla 3**).

Posología recomendada en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 6 años o más
La posología recomendada de IVACAR® (comprimidos) para pacientes adultos y pediátricos a partir de los 6 años o más, consiste en un comprimido de 150 mg que debe tomarse de forma oral cada 12 horas (dosis diaria total de 300 mg) con alimentos con contenido graso (ver **Tabla 3**).

Tabla 3. Recomendaciones posológicas

Edad	Dosis	Dosis total diaria)
Pacientes pediátricos a partir 6 meses con 14 kg o más a menos de 6 años	75 mg de IVACAR® (granulado para administración oral) por vía oral cada 12 horas.	150 mg
Adultos y pacientes pediátricos a partir de los 6 años o más	Un comprimido de 150 mg de IVACAR® cada 12 horas	300 mg

Forma de administración
IVACAR® debe administrarse vía oral.
IVACAR® debe tomarse con alimentos con contenido graso. Algunos ejemplos incluyen huevos, manteca, manteca de maní, pizza con queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso, yogur, leche materna o leche de fórmula), entre otros (ver *Propiedades farmacológicas*). Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo durante el tratamiento con IVACAR®.

Instrucciones para la administración de gránulos
Cada sobre es únicamente de un solo uso.
Todo el contenido de cada sobre de gránulos para uso oral debe mezclarse con una cucharadita (5 mL) de líquido o alimentos blandos adecuados para la edad, que deben ingerirse en su totalidad. El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Una vez mezclado, consumir lo antes posible. Algunos ejemplos de líquidos o alimentos blandos pueden incluir puré de frutas o verduras, yogur, puré de manzana, agua, leche materna, leche de fórmula para lactantes, leche o jugo. Cada dosis debe administrarse justo antes o justo después de los alimentos con contenido graso (ver *Posología y forma de administración*).

Instrucciones para la administración de comprimidos
Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros. Los comprimidos no se deben masticar, partir ni triturar antes de tomarlos.

Ajuste de la posología para pacientes con insuficiencia hepática a partir de los 6 meses de edad o más
La posología de IVACAR® debe reducirse a un comprimido o un sobre de gránulos para uso oral una vez por día en los pacientes a partir de los 6 meses de edad o más con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). IVACAR® debe utilizarse con precaución en los pacientes a partir de los 6 meses de edad o más con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), a una posología de un comprimido o un sobre de gránulos para uso oral una vez por día o con una frecuencia menor. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática menores de 6 meses de edad (ver *Poblaciones especiales* y *Propiedades farmacológicas*).

Ajuste de la posología para pacientes a partir de los 6 meses de edad o más que reciben medicamentos que son inhibidores de CYP3A
Cuando IVACAR® se administre conjuntamente con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol), la dosis debe reducirse a un comprimido o un sobre de gránulos para uso oral dos veces por semana en pacientes a partir de los 6 meses o más. La dosis de IVACAR® debe reducirse a un comprimido o un sobre de gránulos una vez por día cuando se administre conjuntamente con inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol). No se recomienda la administración de forma conjunta de inhibidores moderados o potentes de CYP3A en pacientes menores de 6 meses. Se deben evitar los alimentos que contengan pomelo (ver *Interacciones farmacológicas* y *Propiedades farmacológicas*).

Dosis olvidadas
Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que normalmente se toma la dosis, se debe indicar al paciente que tome el comprimido o el sobre de gránulos 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 se estudió Ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave ni en pacientes con enfermedad renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada; sin embargo, se recomienda tener precaución al utilizar IVACAR® en pacientes con insuficiencia renal grave (clearence de creatinina menor o igual a 30 mL/min) o enfermedad renal terminal.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes a partir de los 6 meses de edad o más con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) (ver *Propiedades farmacológicas*).
Se recomienda reducir la dosis en pacientes a partir de los 6 meses de edad o más con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) (ver *Posología y forma de administración*, *Propiedades farmacológicas*).
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, debe usarse con precaución, con una dosis reducida en pacientes a partir de los 6 meses o más con insuficiencia hepática grave después de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento (ver *Posología y forma de administración*, *Propiedades farmacológicas*). Debido a la variabilidad en la maduración de las enzimas del citocromo (CYP) involucradas en el metabolismo del ivacaftor, no se recomienda el tratamiento con

IVACAR® en pacientes a partir de los 4 meses a menos de 6 meses con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Elevaciones de los niveles de transaminasas (ALT o AST)

Se han informado casos de niveles elevados de transaminasas en pacientes con FQ tratados con Ivacaftor. Se deben evaluar los niveles de transaminasas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con IVACAR®, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, luego, anualmente. En pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas, debe considerarse controlar con mayor frecuencia las pruebas de la función hepática. Los pacientes que desarrollan un aumento en los niveles de transaminasas deben ser controlados cuidadosamente hasta que se resuelvan las anormalidades. Se debe interrumpir la dosis en pacientes cuyos valores de ALT o AST sean superiores a 5 veces el límite superior de lo normal LSN (Limite Superior de la Normalidad). Luego de que se solucionen los niveles elevados de transaminasas, considere los beneficios y los riesgos de reiniciar la dosis de IVACAR® (ver *Reacciones adversas* y *Uso en poblaciones especiales*).

Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen casos de anafilaxia, posteriores a la comercialización (ver *Reacciones adversas*). Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves durante el tratamiento, interrumpa el tratamiento con Ivacaftor e inicie la terapia correspondiente. Considere los beneficios y los riesgos para el paciente específico antes de decidir si reanudar o no el tratamiento con Ivacaftor.

Pacientes después de un trasplante de órganos

Ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados (ver *Interacciones con ciclosporina, Tacrolimus*).

Uso concomitante con inductores de CYP3A

El uso de ivacaftor con inductores potentes de CYP3A, como la rifampicina, disminuye sustancialmente la exposición al ivacaftor, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de IVACAR®. Por lo tanto, no se recomienda la administración de forma conjunta de IVACAR® con inductores potentes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) (ver *Interacciones medicamentosas* y *Propiedades farmacológicas*).

Cataratas

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

Interacciones farmacológicas

Los estudios *in vitro* demostraron que Ivacaftor no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 o P-gp. Se desconoce si Ivacaftor y/o sus metabolitos son sustratos de BCRP.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten al ivacaftor

Inhibidores de CYP3A

El ivacaftor es un sustrato sensible de la CYP3A. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, aumentó de manera significativa la exposición al ivacaftor, medida como área bajo la curva (ABC o *AUC* por sus siglas en inglés), que se incrementó 8,5 veces. De acuerdo con las simulaciones de estos resultados, se recomienda reducir la dosis de Ivacaftor cuando se administra de forma conjunta con inhibidores potentes de CYP3A, como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina (ver *Posología y forma de administración, Propiedades farmacológicas*).
La coadministración con fluconazol, un inhibidor moderado de la CYP3A, aumentó 3 veces la exposición al ivacaftor. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de ivacaftor en los pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina (ver *Posología y forma de administración, Propiedades farmacológicas*).
La coadministración de ivacaftor con jugo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben moderadamente la CYP3A, puede incrementar la exposición al ivacaftor. Por lo tanto, se deben evitar los alimentos que contengan pomelo durante el tratamiento con ivacaftor (ver *Propiedades farmacológicas*).

Inductores de CYP3A

La coadministración con rifampicina, un inductor potente de la CYP3A, disminuyó de manera significativa la exposición al ivacaftor (AUC), que se redujo, aproximadamente, 9 veces. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A, como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e hierba de San Juan (ver *Advertencias y precauciones* y *Propiedades farmacológicas*).

Ciprofloxacina

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

Posibilidad de que ivacaftor afecte a otros medicamentos

Sustratos de CYP2C9

Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, se recomienda controlar el cociente internacional normalizado (RIN) durante la administración conjunta de warfarina con IVACAR®. Los otros medicamentos cuya exposición puede verse aumentada por ivacaftor incluyen glimepirida y glipizida; estos medicamentos se deben utilizar con precaución.

Sustratos de CYP3A y/o gp-P

El ivacaftor y su metabolito M1 tienen la capacidad de inhibir la CYP3A y la glicoproteína P (gp-P). La administración conjunta con midazolam oral, un sustrato sensible de CYP3A, aumentó la exposición al midazolam 1,5 veces, lo que concuerda con una inhibición débil de CYP3A ejercida por el ivacaftor. La administración de forma conjunta con digoxina, un sustrato sensible de la gp-P, aumentó 1,3 veces la exposición a la digoxina, lo que concuerda con una inhibición débil de la gp-P ejercida por el ivacaftor. La administración de ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos de CYP3A y/o la gp-P, lo cual podría incrementar o prolongar su efecto terapéutico y los eventos adversos. Por lo tanto, se recomienda tener precaución y realizar un control adecuado cuando se administre conjuntamente IVACAR® con sustratos sensibles de CYP3A y/o gp-P, como la digoxina, la ciclosporina y el tacrolimus (ver *Propiedades farmacológicas*).

Estudios de interacciones medicamentosas

Se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con ivacaftor y otros medicamentos que es probable se administren de forma conjunta o medicamentos comúnmente utilizados como sondeos en estudios de interacciones farmacocinéticas (ver *Interacciones medicamentosas*).
A continuación, se presentan las recomendaciones posológicas que se basan en los estudios clínicos o las posibles interacciones medicamentosas con ivacaftor.

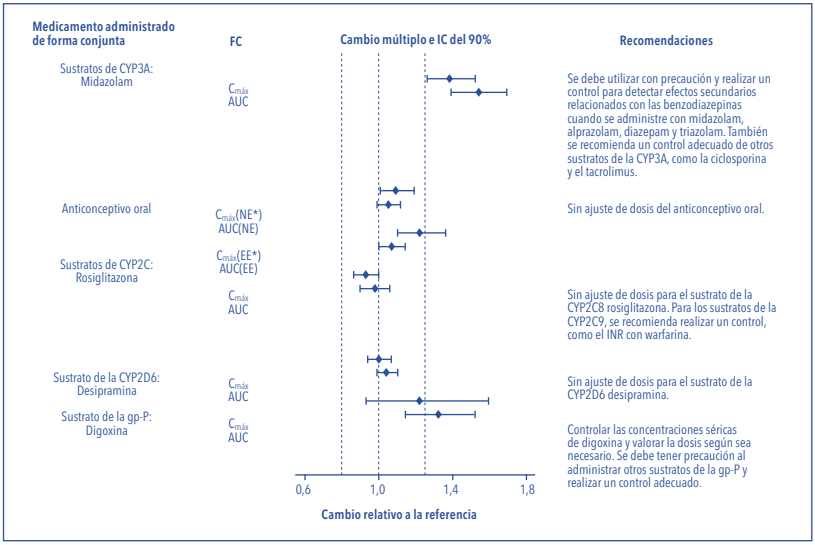
Posibilidad de que el ivacaftor afecte a otros medicamentos

Según resultados *in vitro*, el ivacaftor y el metabolito M1 tienen la capacidad de inhibir la CYP3A y la gp-P. Los estudios clínicos mostraron que ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A y la gp-P, pero no es un inhibidor de la CYP2C8. Los estudios *in vitro* sugieren que el ivacaftor y el M1 pueden inhibir la CYP2C9. *In vitro*, ivacaftor, el M1 y el M6 no fueron inductores de las isoenzimas del CYP. En la **Figura 1**, se muestran las recomendaciones posológicas para los medicamentos administrados conjuntamente con ivacaftor.
(Ver Figura 1).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a ivacaftor

Los estudios *in vitro* demostraron que el ivacaftor y el metabolito M1 eran sustratos de las enzimas CYP3A (es decir, CYP3A4 y CYP3A5). La exposición al ivacaftor se reduce por el uso concomitante de inductores de CYP3A y aumenta por el uso concomitante de inhibidores de CYP3A (ver *Posología y forma de administración* e *Interacciones medicamentosas*).
En la **Figura 2**, se muestran las recomendaciones posológicas para la administración de forma conjunta de ivacaftor con otros medicamentos.
(Ver Figura 2).

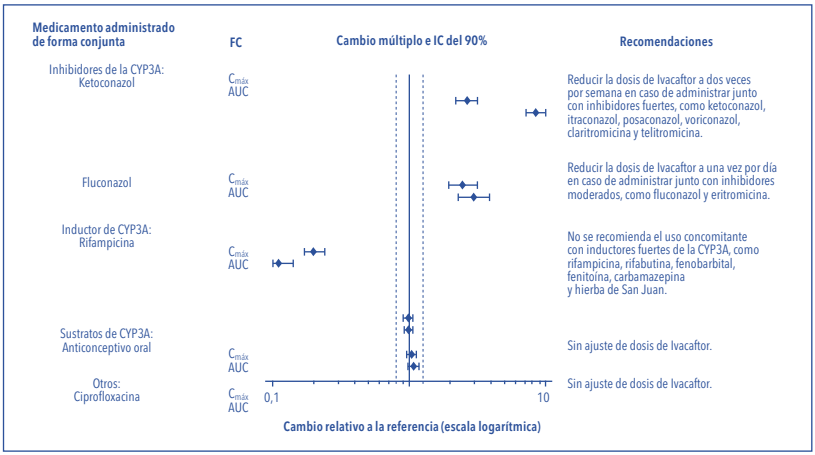
Figura 1. Efecto de Ivacaftor en otros medicamentos



Nota: Como referencia, se utilizan los datos obtenidos con los sustratos, pero sin administración de forma conjunta de Ivacaftor.

*NE: noretindrona; ** EE: etinilestradiol.
Las líneas verticales se encuentran en 0,8; 1,0 y 1,25, respectivamente.

Figura 2. Efecto de otros medicamentos en Ivacaftor



Nota: Como referencia, se utilizan los datos obtenidos con Ivacaftor sin administración de forma conjunta de inductores o inhibidores.

Las líneas verticales se encuentran en 0, 8; 1, 0 y 1, 25, respectivamente.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

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

a ratas preñadas desde la organogénesis y a través de la lactancia con dosis que produjeron exposiciones maternas de, aproximadamente, 3 veces las exposiciones a la MRHD, respectivamente (ver *Datos preclínicos de seguridad*).
Se desconoce el riesgo de base de las principales anomalías congénitas y de los abortos para la población indicada.
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de IVACAR® durante el embarazo.

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

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

Datos en animales
La eliminación de ivacaftor a través de la leche en el caso de las ratas se demostró después de una única dosis de administración oral (100 mg/kg) de ^{14}C-ivacaftor administrado a las madres lactantes (hembras) de 9 a 10 días después del parto. Los valores de exposición (AUC_{0-24h}) para ivacaftor en la leche fueron, aproximadamente 1,5 veces más elevados que los niveles de plasma.

Fertilidad
No se dispone de datos sobre el efecto de ivacaftor en la fertilidad en humanos. Ivacaftor tuvo un efecto en la fertilidad en ratas (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Población pediátrica
Se ha establecido la seguridad y eficacia de Ivacaftor para el tratamiento de la FQ en pacientes pediátricos a partir de los 4 meses a los 17 años que presentan una mutación en el gen CFTR que responde a la potenciación de ivacaftor según datos de ensayos clínicos y/o datos del ensayo *in vitro* (ver *Propiedades farmacológicas*).
El uso de Ivacaftor para esta indicación está respaldado por evidencia de ensayos clínicos controlados con placebo en los siguientes pacientes pediátricos con FQ:

- De 6 a 17 años con una mutación *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R*, o *R117H* en el gen *CFTR* (ver *Reacciones adversas*).
- De 12 a 17 años que son heterocigotas para la mutación *F508del* y tienen una segunda mutación que se prevé responda a ivacaftor (ver *Reacciones adversas*).

La eficacia de Ivacaftor en pacientes de 2 años a menos de 6 años de edad se extrapoló de pacientes a partir de los 6 años de edad, con el respaldo de los análisis farmacocinéticos poblacionales que mostraban niveles de exposición al medicamento similares en adultos y niños de 2 a menos de 6 años de edad. La seguridad de Ivacaftor en esta población se obtuvo a partir de un ensayo clínico abierto de 24 semanas de duración en el que participaron 34 pacientes de 2 a menos de 6 años (edad media de 3 años) que recibieron 50 mg o 75 mg de gránulos de ivacaftor dos veces por día (Ensayo 6). El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas de este ensayo fueron similares a los de los pacientes a partir de los 6 años de edad. Los niveles elevados de transaminasas fueron más frecuentes en los pacientes que presentaban niveles anormales de transaminasas en el punto de referencia (*ver Advertencias y precauciones* y *Reacciones adversas*).
La eficacia de Ivacaftor en pacientes de 4 meses a menos de 24 meses de edad se extrapoló de pacientes a partir de los 6 años, con el respaldo de los análisis farmacocinéticos poblacionales que mostraban niveles de exposición al medicamento similares en adultos y niños de 4 meses a menos de 24 meses de edad. La seguridad de Ivacaftor en esta población se obtuvo a partir de una cohorte de 6 pacientes de 4 meses a menos de 6 meses de edad (edad media de 4,5 meses en el punto de referencia), una cohorte de 11 pacientes de 6 meses a menos de 12 meses de edad (edad media de 9.0 meses en el punto de referencia) y una cohorte de 19 pacientes de 12 meses a menos de 24 meses de edad (edad media de 15,2 meses en el punto de referencia), en un estudio clínico abierto de 24 semanas de duración, que recibieron ya sea 25 mg, 50 mg o 75 mg de gránulos de ivacaftor dos veces por día (Ensayo 8). El perfil de seguridad de los pacientes de este ensayo es similar al observado en los pacientes a partir de los 2 años y más.
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Ivacaftor en pacientes con FQ menores de 4 meses de edad. No se recomienda el uso de IVACAR® en menores de 4 meses de edad.

Datos de toxicidad en animales jóvenes
En un estudio de toxicología juvenil en el que ivacaftor se administró a ratas entre los días 7 y 35 después del nacimiento, se observó la presencia de cataratas en todos los niveles de dosis, que variaron de 0,1 a 0,8 veces la MRHD (según la suma de las AUC para ivacaftor y sus metabolitos en dosis de administración oral de 10 a 50 mg/kg/día). Este descubrimiento no ha sido observado en animales de más edad.

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

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes a partir de los 6 meses de edad o más con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) (ver *Propiedades farmacológicas*). Se recomienda reducir la dosis en pacientes a partir de los 6 meses de edad o más con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) (ver *Posología y forma de administración, Propiedades farmacológicas*).
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, debe usarse con precaución, con una dosis reducida en pacientes a partir de los 6 meses o más con insuficiencia hepática grave después de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento (ver *Posología y forma de administración, Propiedades farmacológicas*). Debido a la variabilidad en la maduración de las enzimas del citocromo (CYP) involucradas en el metabolismo del ivacaftor, no se recomienda el tratamiento con IVACAR® en pacientes a partir de los 4 meses a menos de 6 meses con insuficiencia hepática.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Ivacaftor puede producir mareos (ver *Reacciones adversas*) y, por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Se realizaron estudios de dos años de duración en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley para evaluar el potencial carcinogénico de ivacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones o ratas tratados con dosis orales de ivacaftor de hasta 200 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente (dosis aproximadamente equivalentes a 1 y 4 veces la MRHD, según la suma de los valores de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos). El ivacaftor dio negativo para genotoxicidad en los siguientes ensayos:

Prueba de Ames para mutación genética bacteriana, ensayo de la aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hámsteres chinos y prueba de micronúcleos en ratones *in vivo*.

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

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se tratan con mayor profundidad en otras secciones de este prospecto:

- Niveles elevados de transaminasas (ver *Advertencias y precauciones*).
- Cataratas (ver *Advertencias y precauciones*).

Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento, y puede que no reflejen las tasas que se observan en la práctica clínica.

El perfil de seguridad general de ivacaftor se basa en los datos combinados obtenidos de tres ensayos clínicos controlados con placebo realizados en 353 pacientes a partir de los 6 años con FQ que tenían una mutación *G551D* en el gen CFTR (Ensayos 1 y 2) o que eran homocigotas para la mutación *F508del* (Ensayo 3). Además, se han realizado los siguientes ensayos clínicos:

- Un ensayo con diseño cruzado de 8 semanas de duración (Ensayo 4) en el que participaron 39 pacientes de 6 a 57 años con una mutación *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en el gen CFTR.
- Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas de duración (Ensayo 5) en el que participaron 69 pacientes de 6 a 68 años con una mutación R117H en el gen CFTR.
- Un ensayo abierto de 24 semanas de duración (Ensayo 6) en el que participaron 34 pacientes de 2 a menos de 6 años de edad. Los pacientes elegibles para el Ensayo 6 fueron aquellos con mutación *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en el gen CFTR. De los 34 pacientes inscriptos, 32 tenían la mutación *G551D* y 2 tenían la mutación S549N.
- Un ensayo de diseño cruzado de 8 semanas de duración (Ensayo 7) en el que participaron pacientes de 12 a 72 años heterocigotas para la mutación *F508del* y presentaban una segunda mutación del CFTR que se preveía que respondería a ivacaftor. Se aleatorizó un total de 156 pacientes para que recibieran ivacaftor.
- Una cohorte de 19 pacientes de 12 meses a menos de 24 meses, una cohorte de 11 pacientes de 6 meses a menos de 12 meses y una cohorte de 6 pacientes de 4 meses a menos de 6 meses en un ensayo clínico abierto de 24 semanas de duración realizado en pacientes con FQ de menos de 24 meses (Ensayo 8).

De los 353 pacientes incluidos en los análisis combinados de pacientes con FQ que tenían una mutación *G551D* o que eran homocigotas para la mutación *F508del* en el gen CFTR, el 50% de los pacientes era de sexo femenino y el 97% era de raza caucásica; 221 recibieron ivacaftor y 132 recibieron placebo durante un período de 16 a 48 semanas.

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

Las reacciones adversas más frecuentes en los 221 pacientes tratados con Ivacaftor fueron dolor de cabeza (17%), infección del tracto respiratorio superior (16%), congestión nasal (16%), náuseas (10%), erupción (10%), rinitis (6%), mareos (5%), artralgia (5%) y presencia de bacterias en el esputo (5%).

La incidencia de reacciones adversas indicada a continuación se basa en dos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de 48 semanas de duración (Ensayos 1 y 2), realizados en un total de 213 pacientes con FQ de 6 a 53 años que presentan una mutación *G551D* en el gen CFTR y que recibieron tratamiento con ivacaftor en dosis de 150 mg administrados por vía oral o placebo dos veces por día. En la **Tabla 4** se muestran las reacciones adversas producidas en ≥8% de los pacientes con FQ tratados con ivacaftor que presentaban una mutación *G551D* en el gen CFTR que también ocurrieron con una tasa más alta que en los pacientes tratados con placebo en los dos ensayos doble ciego controlados con placebo.

Tabla 4. Incidencia de reacciones farmacológicas adversas en ≥8% de los pacientes tratados con Ivacaftor que presentaban una mutación *G551D* en el gen CFTR y que se produjeron con una incidencia mayor que con el placebo en 2 ensayos clínicos de fase 3, controlados con placebo, de 48 semanas de duración

	Incidencia: Ensayos de 48 semanas de duración combinados	
Reacciones adversas (término preferido)	Ivacaftor N=109 n (%)	Placebo N=104 n (%)
Dolor de cabeza	26 (24)	17 (16)
Dolor bucofaríngeo	24 (22)	19 (18)
Infección del tracto respiratorio superior	24 (22)	14 (14)
Congestión nasal	22 (20)	16 (15)
Dolor abdominal	17 (16)	13 (13)
Nasofaringitis	16 (15)	12 (12)
Diarrea	14 (13)	10 (10)
Erupción	14 (13)	7 (7)
Náuseas	13 (12)	11 (11)
Mareos	10 (9)	1 (1)

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de 48 semanas de duración que se produjeron en el grupo de ivacaftor con una frecuencia del 4% al 7% cuyas tasas superaron las del grupo placebo incluyen:

- Infecciones e infestaciones: rinitis.
- Investigaciones de laboratorio: aumento de la aspartato aminotransferasa, presencia de bacterias en el esputo, aumento de la glucemia, aumento de las enzimas hepáticas.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dolor pectoral musculoesquelético, mialgia.
- Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza por sinusitis.
- Trastornos respiratorios, torácico y mediastínicos: eritema faríngeo, dolor pleurítico, congestión de los senos nasales, sibilancias.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: acné.

El perfil de seguridad de los pacientes con FQ inscriptos en los otros ensayos clínicos (Ensayos 3 a 8) fue similar al perfil observado en los ensayos controlados con placebo de 48 semanas de duración (Ensayos 1 y 2).

Anormalidades de laboratorio

Niveles elevados de transaminasas

En los Ensayos 1, 2 y 3, la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 2%, 2% y 6% en

los pacientes tratados con ivacaftor, y del 2%, 2% y 8% en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Dos pacientes (2%) tratados con placebo y 1 paciente (0,5%) tratado con ivacaftor abandonaron el tratamiento de modo permanente a causa de los niveles elevados de transaminasas, cuyos valores eran todos >8 veces del LSN. Se informó que dos pacientes tratados con ivacaftor presentaron reacciones adversas graves de los niveles elevados de transaminasas hepáticas, en comparación con ningún caso informado entre los pacientes tratados con placebo. Los niveles elevados de transaminasas fueron más frecuentes en los pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas (ver *Advertencias y precauciones*).
Durante el ensayo clínico abierto de 24 semanas de duración, en el que participaron 34 pacientes de 2 años a menos de 6 años de edad (Ensayo 6) que recibieron 50 mg (menos de 14 kg) o 75 mg (14 kg o más) de gránulos de ivacaftor dos veces por día, la incidencia de pacientes con niveles elevados de transaminasas (ALT o AST) >3 veces del LSN fue del 14,7% (5/34). Los 5 pacientes tenían niveles máximos de ALT o AST >8 veces del LSN, que regresaron a los niveles de referencia luego de interrumpir la dosis de ivacaftor. Los niveles elevados de transaminasas fueron más frecuentes en los pacientes que presentaban niveles anormales de transaminasas en el punto de referencia. Se interrumpió el tratamiento con ivacaftor de forma permanente en un paciente (ver *Advertencias y precauciones*).
Durante el ensayo clínico abierto de 24 semanas de duración, en el que participaron pacientes de menos de 24 meses (Ensayo 8), la incidencia de pacientes que experimentaron niveles elevados de transaminasas (ALT o AST) >3, >5 y >8 veces del LSN en la cohorte de pacientes de 12 meses a menos de 24 meses (N=19) fue del 27,8% (5/18), 11,1% (2/18) y 11,1% (2/18), respectivamente. En la cohorte de pacientes de 6 meses a menos de 12 meses (N=11), un paciente (9,1%) presentó niveles elevados de ALT >3 a ≤5 veces el LSN. En la cohorte de pacientes de 4 meses a menos de 6 meses (N=6), ningún paciente presentó niveles elevados de ALT o AST (>3 veces el LSN). Ningún paciente presentó niveles elevados de bilirrubina total ni discontinuó el tratamiento de ivacaftor debido a niveles elevados de transaminasas en ninguna de las cohortes (ver *Advertencias y precauciones*).

Experiencia posterior a la comercialización
Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de Ivacaftor después de su aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.
Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia.

Notificación de sospecha de reacciones adversas
Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: https://primaryreporting.who-umc.org/AR y/o al Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. vía e-mail a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.
Siguiendo pautas internacionales, IVACAR® se encuentra adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).
PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

IVACAR® comprimidos recubiertos: conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.
IVACAR® granulado para administración oral: conserve en su envase original, a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIONES

IVACAR® comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.
IVACAR® granulado para administración oral: Envases conteniendo 60 sobres de granulado para administración oral.

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

Información para el paciente

Composición

Cada sobre de granulado para administración oral de IVACAR® contiene:

Ivacaftor	75,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	18,2812 mg
Lauril sulfato de sodio	0,4688 mg
Manitol	338,0000 mg
Croscarmelosa sódica	30,0000 mg
Sucralosa	10,0000 mg
Polivinilpirrolidona	28,2500 mg

Cada comprimido recubierto de IVACAR® contiene:

Ivacaftor	150,0000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato	36,5625 mg
Croscarmelosa sódica	30,0000 mg
Lauril sulfato de sodio	0,9375 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	157,425 mg
Lactosa monohidrato CD30	167,2000 mg
Sílica coloidal anhidra	2,2500 mg
Estearato de magnesio vegetal	5,6250 mg
Indigotina laca aluminica.	0,0080 mg
Opadry II 85F28751 blanco [1]	14,9920 mg
Opadry FX silver 62W28547 [2]	1,0000 mg

[1] Alcohol polivinílico 5,997 mg; Polietilenglicol 3,028 mg; Dióxido de titanio 3,748 mg; Talco 2,219 mg.
[2] Carboximetilcelulosa sódica 0,485 mg; Maltodextrina 0,188 mg; Dextrosa monohidrato 0,152 mg; Pigmento perlado con base de mica (CI N° 77019/CI N° 77891) 0,1 mg; Lecitina 0,075 mg.

Lea toda la información de IVACAR® detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- **Conserve esta guía, ya que puede tener que volver a leerla.**
- **Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MEDICO.**

- **Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.**
- **Si experimenta efectos indeseables, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos indeseables que no aparecen en esta información.**

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

IVACAR® es un medicamento recetado para el tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística (FQ) de 6 meses de edad o más con un peso ≥14kg y que presenten una mutación en el gen CFTR sensible al efecto de ivacaftor en función de los datos de ensayos clínicos y/o *in vitro*. Hable con su médico para saber si presenta una mutación genética de la FQ indicada.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar IVACAR® y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar IVACAR®?
No tome IVACAR®:
- Si es alérgico a ivacaftor o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si toma ciertos medicamentos o suplementos herbarios, como, por ejemplo:
  - Antibióticos como rifampicina o rifabutina.
  - Medicamentos antiepilépticos, como fenobarbital, carbamazepina o fenitoína.
  - Hierba de San Juan.

Consulte al médico antes de tomar IVACAR® si toma alguno de los medicamentos o suplementos mencionados anteriormente.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar IVACAR® ?
Antes de tomar IVACAR®, dígale a su médico si:
- Tiene problemas de hígado o riñones.
- Toma jugo de pomelo o come pomelos.
- Está embarazada o planea estarlo. Se desconoce si Ivacaftor dañará al bebé nonato. Usted y su médico deben decidir si tomará IVACAR® durante el embarazo.
- Está amamantando (dándole el pecho a su bebé) o planea amamantar. Se desconoce si Ivacaftor se transmite por leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará IVACAR® durante el amamantamiento.

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

¿Puedo tomar IVACAR® con otros medicamentos?
IVACAR® puede afectar el modo en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar cómo funciona IVACAR®.
Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales, porque puede ser necesario ajustar la dosis de IVACAR® cuando se toma con ciertos medicamentos.
Pida a su médico una lista de estos medicamentos si no está seguro.
En especial, debe informar a su médico si usted toma:
- Medicamentos antimicóticos, como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol o fluconazol.
- Antibióticos, como telitromicina, claritromicina o eritromicina.

Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de ellos para mostrárselos a su médico cuando reciba un nuevo medicamento.

3. ¿Cómo debo tomar IVACAR®?

La vía de administración de IVACAR® es oral. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Su médico le dirá cuanto IVACAR® debe tomar.
IVACAR® se debe tomar por vía oral cada 12 horas con alimentos que contengan grasas.

Comprimidos de IVACAR® (adultos y pacientes pediátricos a partir de los 6 años o más)
La posología recomendada de IVACAR® (comprimidos) para pacientes adultos y pediátricos a partir de los 6 años o más, consiste en un comprimido de 150 mg que debe tomarse por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 300 mg) con alimentos con contenido graso.
Tome los comprimidos de IVACAR® siempre con alimentos con contenido graso. Estos son algunos ejemplos de alimentos con contenido graso: huevos, manteca, manteca de maní, productos lácteos enteros como leche entera, queso y yogur. Trague el comprimido entero. No rompa, mastique o disuelva los comprimidos.

Gránulos para uso oral de IVACAR® (pacientes pediátricos a partir de los 6 meses con 14 kg o más a menos de 6 años)
La posología recomendada de IVACAR® (gránulos para uso oral) es un sobre de 75 mg cada 12 horas (dosis diaria total 150mg).
Sostenga el sobre de manera que la línea de corte quede hacia arriba. Agite suavemente el sobre para que los gránulos de IVACAR® se asienten en el fondo. Rompa o corte el sobre para abrirlo a lo largo de la línea de corte.
Vierta todos los gránulos de IVACAR® del sobre con cuidado en 1 cucharadita (5 ml) de líquido o alimento blando adecuados para la edad y mezcle. El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior.
Algunos ejemplos de líquidos o alimentos blandos pueden incluir puré de frutas o verduras, yogur, puré de manzana, agua, leche materna, leche de fórmula para lactantes, leche o jugo.
Una vez mezclado, IVACAR® debe tomarse lo antes posible. Asegúrese de que se tome todo el medicamento.
Dele al niño alimentos con contenido graso inmediatamente antes o después de la dosis de gránulos de IVACAR®. Estos son algunos ejemplos de alimentos con contenido graso: huevos, manteca, manteca de maní, productos lácteos enteros como leche entera, queso y yogur, leche materna y leche de fórmula para lactantes.

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?
Si olvidó tomar IVACAR®:
Dentro de las 6 horas del horario habitual tome la dosis olvidada, según lo recetado, lo antes posible con alimentos con contenido graso. Y si trascurrieron **más de 6 horas** del horario habitual, **saltee sólo esa dosis** y tome la siguiente dosis en el horario habitual. **No** tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?
Si toma más IVACAR® del que debe:
Puede presentar efectos indeseables, incluidos los mencionados en el ítem 4 a continuación. Si es así, consulte con su médico.

¿Qué debo evitar cuando tomo IVACAR®?
IVACAR® puede producirle mareos. No conduzca un automóvil ni utilice maquinaria ni haga algo que necesite estar atento a menos que esté seguro de que no le afecta.
Evite los alimentos que contengan pomelo durante el tratamiento con IVACAR® ya que pueden aumentar la cantidad de ivacaftor en el organismo.

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

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

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

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

Se ha reportado un aumento de las enzimas hepáticas en la sangre de pacientes que reciben IVACAR®.

Su médico le realizará análisis de sangre para controlar el hígado:
- Antes de comenzar el tratamiento con IVACAR®.
- Cada 3 meses durante el primer año que tome IVACAR®.
- Cada año mientras tome IVACAR®.

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

Comuníquese con su médico de inmediato si presenta alguno de estos síntomas de problemas hepáticos:
- Dolor o molestia en la parte superior derecha del estómago (área abdominal).
- Color amarillo en la piel o en la parte blanca de los ojos.
- Pérdida del apetito.
- Náuseas o vómitos.
- Orina oscura, de color ámbar.

Han ocurrido reacciones alérgicas graves en personas que recibieron tratamiento con Ivacaftor. Llame a su médico o diríjase inmediatamente a la sala de emergencias si presenta síntomas de una reacción alérgica. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir:
- Erupción o urticaria.
- Opresión en el pecho o la garganta, o dificultad para respirar.
- Aturdimiento o mareo.

En algunos niños y adolescentes tratados con IVACAR®, se ha observado una anomalía en el cristalino del ojo (catarata). Su médico debe examinarle los ojos antes y durante el tratamiento con IVACAR® para evaluar si tiene cataratas.

Los efectos indeseables más comunes de IVACAR® incluyen:
- Dolor de cabeza.
- Infección del tracto respiratorio superior (resfriado común), que incluye:
  - Dolor de garganta.
  - Congestión nasal o de los senos paranasales.
  - Secreción nasal.
- Dolor de estómago (abdominal).
- Diarrea.
- Erupción cutánea (sarpullido).
- Náuseas.
- Mareos.

Informe a su médico si tiene alguno de los efectos indeseables descriptos arriba u otro efecto indeseable que no esté descripto en esta información.

Estos no son todos los posibles efectos indeseables de IVACAR®. Para obtener más información, consulte al médico.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto indeseable, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos indeseables que no aparecen en esta guía.
"Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: https://primaryreporting.who-umc.org/AR, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234".
También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia Gador S.A, a farmacovigilancia@gador.com o teléfono 0800-220-2273.
Siguiendo pautas internacionales, el producto IVACAR® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.

5. ¿Cómo debo conservar IVACAR®?

IVACAR® comprimidos recubiertos: conserve en su envase original, a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.
IVACAR® granulado para administración oral: conserve en su envase original, a temperatu-ra ambiente inferior a 30°C.
No utilice IVACAR® después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6. Presentaciones

IVACAR® comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.
IVACAR® granulado para administración oral: Envases conteniendo 60 sobres de granulado para administración oral.

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para mayor información sobre nuestros productos

Visitá nuestros sitio: **www.gador.com/productos**

O envianos tu consulta a: **info@gador.com**

Gador S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Tel.: 4858-9000.
D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.
E.M.A.M.S. Certificado Nº 58.757. Fecha de última revisión: 06/2024

G00190003-03

Material Reciclable

Gador
Al cuidado de la vida