

contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con Ivacaftor.

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

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

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

Efecto de Ivacaftor sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A, P-gp o CYP2C9: En función de los resultados *in vitro*, Ivacaftor y su metabolito, M1, tienen el potencial de inhibir CYP3A y P-gp. La coadministración con midazolam (oral), un sustrato de CYP3A sensible, aumentó la exposición al midazolam en 1,5 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de CYP3A por Ivacaftor. La administración conjunta con digoxina, un sustrato de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, de forma consistente con la inhibición débil de la P-gp ejercida por Ivacaftor. La administración de Ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos de CYP3A y/o P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas. Utilizar con precaución y controlar los efectos adversos asociados a las benzodiazepinas cuando se utilice concomitantemente midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam. Usar con precaución y controlar adecuadamente cuando se utilice concomitantemente digoxina, ciclosporina o tacrolimus. Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, se recomienda controlar el RIN (relación internaeional nor malizada) 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

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

Empleo en Pediatría

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 F508* 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 inhibidor dependiente de la concentración en las corrientes de cola de hERG (gen humano relacionado con el eter-a-go-go), con una *Cl₅₀* de 5,5 µM, que es comparable a la *C_{máx}* (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_{máx}* 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 maternalmente tóxicas en ratas, Ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos, un aumento en la incidencia de costillas cervicales, costillas hipoplásicas, costillas onduladas e irregularidades en el esternón, entre ellas, fusiones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Ivacaftor no produjo defectos en el desarrollo de las crías de las ratas preñadas que recibieron dosis orales de 100 mg/kg/día desde la gestación hasta el parto y durante el destete. Dosis por encima de esta produjeron una disminución del 92% y 98% de los índices de supervivencia y lactancia, respectivamente, así como disminuciones en los pesos corporales de las crías.

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 con niveles de dosis de 10 mg/kg/día y superiores (0,22 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos en base a la exposición sistémica de Ivacaftor y sus metabolitos; las exposiciones se obtuvieron a partir de análisis no compartimentales [ANC] 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infecciones	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

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes	Congestión nasal Dolor bucofaringeo Eritema faríngeo Congestión de los senos paranasales
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Muy frecuentes	Dolor abdominal Diarrea
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes Muy frecuentes	Aumento de las aminotransferasas Aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Muy frecuentes	Exantema Sarpullido
Trastornos del aparato Reproductor y de la mama	Poco frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Inflamación de la mama Bulto en la mama Ginecomastia Trastornos del pezón 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.

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

IVADECO®/IVACAFTOR 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
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Vicrofer S.A.U., Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Paraguay: Representado por: KHAIRI S.A., Asunción, Paraguay.
Farm. Mirtha Torres. R.P. N° 3057.
En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Av. Gral. Santos y Teodoro Mongelos. Tel.: 220 418, Asunción, Paraguay.
Venta bajo receta médica.
Paraguay/Guatemala/Rep. Dominicana: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.