

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **IVACAR®** contiene:

Ivacafator150 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa acetato succinato, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Celulosa microcristalina (Tipo 102), Estearato de magnesio vegetal, Colorante azul FD&C N° 2 Laca Aluminica, Alcohol polivinílico, Polilientolcol, Dióxido de titanio, Talco, Carboximetilcelulosa sódica, Maltodextrina, Dextrosa monohidrato, Pigmento perlado con base de mica (Ci 77019/ Ci 77891), Lecitina c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

IVACAR® está indicado para el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad y mayores con un peso \geq 25kg que presentan una mutación en el gen CFTR sensible al efecto de ivacafator de acuerdo a los datos clínicos y/o ensayos *in vitro* descriptos en el mecanismo de acción.

Las indicaciones aprobadas quedan supeditadas a su verificación por estudios confirmatorios

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

Ivacafator 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. Ivacafator *in vitro* aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas. (Ver **tabla 1**). El nivel general del transporte de cloruro de CFTR mediado por ivacafator 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 ivacafator.

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

La **Tabla 1** enumera las mutaciones que responden a ivacafator según 1) una respuesta clínica positiva y/o 2) datos *in vitro* en panel de estirpe celular tiroidea de ratas Fisher (Fisher rat thyroid, FRT) que indican que ivacafator aumenta el transporte de cloruro a, por lo menos, un 10 % por sobre la referencia (% de lo normal). (Ver **tabla 1**).

La mutación *G970R* causa un defecto de empalme, lo que resulta en la presencia escasa o nula de la proteína CFTR en la superficie de la célula que puede verse potenciada por ivacafator.

Ivacafator también aumentó el transporte de cloruro 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 de *CFTR*.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética (FC) del ivacafator 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_{max}) se alcanzaron, aproximadamente, al cabo de 4 horas y la media (\pm DE) para el ABC y la C_{max} fue de 10.600 (5260) ng \cdot h/ml y de 768 (233) ng/ml, respectivamente.

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

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de ivacafator, la exposición a ivacafator aumentó por lo general con la dosis, de 25 mg cada 12 horas a 450 mg cada 12 horas.

La exposición al ivacafator aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces cuando se administró con alimentos que contienen grasa. Por lo tanto, **IVACAR®** debe administrarse con alimentos que contengan grasa. La mediana (intervalo) del T_{max} es de aproximadamente 4,0 (3,0; 6,0) horas en estado postprandial.

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Se desconoce el efecto de la actividad potencialmente reducida de CYP3A4 en pacientes portadores de la variante CYP3A4*22 en la exposición de ivacafator.

Eliminación

Luego de la administración oral, la mayor parte del ivacafator (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

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

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



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

Proporcionalidad de la dosis/tiempo

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

Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática

Tras una sola dosis de 150 mg de ivacaftor, los sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron una C_{min} de ivacaftor similar (media [\pm DE] de 735 [331] ng/ml), pero el AUC $_{0-\infty}$ de ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media [\pm DE] de 16 800 [6140] ng \cdot 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 dichos casos, la dosis inicial debe ser de 150 mg cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad (ver **POSOLÓGIA Y FORMA 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 humanos, se observó una eliminación mínima de ivacaftor y sus metabolitos en la orina (solo el 6,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina). La excreción urinaria de ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante (menos del 0,01 % tras la administración oral de una única dosis de 500 mg). Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se administre ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal. (Ver **POSOLÓGIA Y FORMA 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 de fase II y III, determinada mediante un análisis de farmacocinética (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.

Tabla 2. Exposición media (DE) a ivacaftor por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	C_{min} , ee (ng/ml)	AUC $_{\tau}$, ee (ng.h/ml)
6 a 11 años (\geq 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 (\geq 18 años)	150 mg cada 12 h	701 (317)	10700 (4100)

Sexo

Se evaluó el efecto del sexo en la farmacocinética. No se requieren

ajustes de la dosis según el sexo.

Raza

En función del análisis de FC poblacional, la raza no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la FC de ivacaftor en pacientes blancos y no blancos.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con ivacaftor no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si los parámetros farmacocinéticos son similares o no a los de los adultos más jóvenes.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la Fibrosis Quística deben prescribir **IVACAR[®]**. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado antes de iniciar el tratamiento para confirmar la presencia de una de las mutaciones en el gen CFTR anteriormente mencionadas (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada con la mutación *R117H* de acuerdo con las recomendaciones clínicas locales.

Posología

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

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

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

Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con **IVACAR[®]** (ver **PRECAUCIONES**). Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros (es decir, los pacientes no deben masticar, partir ni disolver los comprimidos).

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución mientras se utiliza **IVACAR[®]** en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ver **PRECAUCIONES Y FARMACOCINÉTICA**).

Insuficiencia hepática

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

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

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

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

Población pediátrica

Con la forma farmacéutica comprimidos recubiertos no se puede conseguir una dosis adecuada para niños menores de 6 años con

un peso inferior a 25 kg.

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

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

Aunque se dispone de datos muy limitados para pacientes de edad avanzada con una mutación *R117H* en el gen *CFTR* tratados con ivacaftor, no se considera necesario ajustar la dosis a menos que presenten insuficiencia hepática moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

Forma de administración

IVACAR® debe administrarse vía oral. Se debe tomar con alimentos que contengan grasas. Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros (es decir, los pacientes no deben masticar, partir ni disolver los comprimidos).

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias

Hay solo datos limitados en pacientes portadores de la mutación *G551D* en el gen *CFTR* con un porcentaje predicho de VEF₁ (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo) inferior al 40%.

No se ha establecido la eficacia clínica en pacientes con la mutación *G970R* en el gen *CFTR*.

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

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

Se ha evidenciado un efecto positivo menor en pacientes con una mutación *R117H-TT* que se asocia con una menor gravedad de la enfermedad. Siempre que se pueda, se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada en la mutación *R117H*, ya que puede ser una información a considerar el tratamiento en pacientes con una mutación *R117H* (ver **POSOLÓGIA Y FORMA 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 en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En todos los pacientes con antecedentes de aumentos de las aminotransferasas, se debe considerar un monitoreo más frecuente de las pruebas de la función hepática.

Los pacientes que desarrollen un aumento de las aminotransferasas deben ser controlados estrechamente hasta que remitan los valores anómalos. Se debe interrumpir la administración en los pacientes con valores de ALAT o ASAT superiores a 5 veces el LSN (Limite Superior de la Normalidad) o ALAT o ASAT > 3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN. Una vez que se resuelva el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar la administración de **IVACAR**®.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución mientras se utiliza ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver **FARMACOCINÉTICA, POSOLÓGIA Y FORMA 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 **INTERACCIONES** con ciclosporina, tacrolimus).

Cataratas

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

Interacciones Farmacológicas

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

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

La exposición a ivacaftor puede disminuir con el uso concomitante de inductores de CYP3A, pudiendo dar lugar a una posible pérdida de la eficacia de ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la administración junto con inductores potentes de CYP3A. Se debe ajustar la dosis de ivacaftor cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**)

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.

Medicamentos que afectan a la farmacocinética de ivacaftor:

Inhibidores de CYP3A

El ivacaftor es un sustrato sensible de la CYP3A. La coadministración con ketconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A, aumentó de manera significativa la exposición al ivacaftor, medida como área bajo la curva [ABC], que se incrementó 8,5 veces y a su metabolito M1, aunque en menor medida que a ivacaftor. Se recomienda reducir la dosis de ivacaftor a 150 mg dos veces a la semana si se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina.

La coadministración con fluconazol, un inhibidor moderado de la CYP3A, aumentó 3 veces la exposición al ivacaftor y a su metabolito M1, aunque en menor grado a ivacaftor. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de ivacaftor a 150 mg una vez al día en los pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

La coadministración de ivacaftor con jugo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben moderadamente la CYP3A, puede incrementar la exposición al ivacaftor. Por lo tanto, se deben evitar los alimentos que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con ivacaftor.

Inductores de CYP3A

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

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

Ciprofloxacina

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

Efecto de ivacaftor sobre otros medicamentos

La administración de ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica de los medicamentos que son sustratos sensibles de CYP3A, P-gp y/o CYP2C9, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

Sustratos de CYP2C9

Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, se recomienda controlar la razón internacional normalizada (RIN) durante la administración conjunta de warfarina con **IVACAR**®. Los otros medicamentos cuya

exposición puede verse aumentada incluyen gliciperida y glicipizida; estos medicamentos se deben utilizar con precaución.

Digoxina y otros sustratos de P-gp

La administración conjunta con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de la P-gp por ivacaftor. La administración de **IVACAR**[®] puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos sensibles de P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Se recomienda tener precaución y controlar de forma adecuada cuando se administre junto con digoxina u otros sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho como ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus.

Sustratos de CYP3A

La administración conjunta con midazolam (oral), un sustrato de CYP3A sensible, aumentó la exposición a midazolam en 1,5 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de CYP3A por ivacaftor. No es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A, como midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, cuando se administran junto con ivacaftor; **IVACAR**[®] se debe utilizar con precaución en estos pacientes y se los debe controlar para detectar los efectos no deseados asociados a las benzodiazepinas.

Otras recomendaciones

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

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

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

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con ivacaftor en mujeres embarazadas. Ivacaftor no resultó teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal a dosis que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 5 veces (en ratas) y 11 veces (en conejas), la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de **IVACAR**[®] durante el embarazo.

Se desconoce el riesgo de base de las principales anomalías congénitas y de los abortos para la población indicada.

Lactancia

Se desconoce si ivacaftor y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que ivacaftor se excreta en la leche de ratas hembra en período de lactancia. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños, por lo tanto ivacaftor debe utilizarse durante la lactancia únicamente si el posible beneficio supera al posible riesgo.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de ivacaftor en la fertilidad en humanos. Ivacaftor tuvo un efecto en la fertilidad en ratas.

Ivacaftor afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de 200 mg/kg/día (que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 8 y 5 veces, respectivamente, la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos de acuerdo a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales) cuando las hembras fueron tratadas antes y durante el inicio de la gestación (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). No se observaron efectos en los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra a dosis ≤ 100 mg/kg/día (que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 6 y 3 veces, respectivamente, la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos de acuerdo a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales).

Empleo en Pediatría

Ivacaftor está indicado para el tratamiento de la FQ en pacientes de 6 años de edad en adelante que presentan una mutación en el gen CFTR que responde a la potenciación de ivacaftor según datos de ensayos clínicos y/o *in vitro* (ver Acción farmacológica).

Los ensayos clínicos controlados con placebo establecieron la eficacia y seguridad en los siguientes pacientes con FQ:

- 6 a 17 años de edad con una mutación de *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* o *R117H* en el gen CFTR.

- 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.

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

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.

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

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

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

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

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

Ivacaftor no resultó teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal, a dosis que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 5 veces (de acuerdo a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales) y 11 veces (de acuerdo a ABC de ivacaftor), respectivamente, la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos. A dosis maternalmente tóxicas en ratas, ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos y un aumento en la incidencia de costillas cervicales, costillas hipoplásicas, costillas onduladas e irregularidades en el esternón, entre ellas, fusiones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

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

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 con niveles de dosis de 10 mg/kg/día y superiores (que dieron lugar a exposiciones de 0,22 veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en hu-

manos según la exposición sistémica a ivacaftor y sus metabolitos principales). No se ha observado este hallazgo en los fetos de las ratas hembra tratadas entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías de rata expuestas en cierta medida a través de la ingesta de la leche materna hasta el día 20 después de nacer, en las ratas de 7 semanas ni en los perros de 4 a 5 meses. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Los estudios de dos años en ratones y ratas para evaluar el potencial carcinogénico de ivacaftor demostraron que ivacaftor no fue carcinogénico en ninguna de las especies. Las exposiciones plasmáticas a ivacaftor en ratones macho y hembra a la dosis no carcinogénica (200 mg/kg/día, la dosis más alta analizada) fueron aproximadamente 4 y 7 veces más altas, respectivamente, que la exposición medida en humanos tras el tratamiento con ivacaftor, y al menos 1,2 y 2,4 veces más altas, respectivamente, con respecto a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales. Las exposiciones plasmáticas a ivacaftor en ratas macho y hembra a la dosis no carcinogénica (50 mg/kg/día, la dosis más alta analizada) fueron aproximadamente 16 y 29 veces más altas, respectivamente, que la exposición medida en humanos tras el tratamiento con ivacaftor, y 6 y 9 veces más altas, respectivamente, con respecto a la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves observadas que ocurrieron con mayor frecuencia en estudios clínicos en los pacientes que recibieron ivacaftor incluyeron dolor abdominal, aumento de las aminotransferasas e hipoglucemia. (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 ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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 en las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Rinitis
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Muy frecuentes	Mareos
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Molestia en el oído
	Frecuentes	Dolor de oído
	Frecuentes	Acúfenos
	Frecuentes	Hiperemia de la membrana timpánica
	Poco frecuentes	Taponamiento del oído
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Trastorno vestibular
	Muy frecuentes	Congestión nasal
	Muy frecuentes	Dolor bucofaringeo
	Frecuentes	Eritema faríngeo
	Frecuentes	Congestión de los senos paranasales
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor pleurítico
	Frecuentes	Sibilancias
	Muy frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Nauseas*
	Muy frecuentes	Aumento de las aminotransferasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema
	Frecuentes	Acné

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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor en el pezón
	Frecuentes	Artralgias
	Frecuentes	Mialgias
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Dolor pectoral musculoesquelético
	Muy frecuentes	Bacterias en el esputo
	Frecuentes	Aumento de la glucemia
	Frecuencia no conocida	Hipoglucemia

*Reacción adversa y frecuencia notificadas únicamente en estudios clínicos de ivacaftor en combinación con tezacaftor/ivacaftor

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Exantema:

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

Trastornos del oído y del laberinto

La incidencia de trastornos del oído y del laberinto fue de 9,2% en los pacientes tratados con ivacaftor. La mayoría de los casos fueron de una intensidad de leve a moderada, solo un episodio de dolor de oído se describió como severo, ningún episodio fue grave y ningún paciente suspendió el tratamiento por estas causas.

Trastornos del sistema nervioso

Cefalea:

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

Mareos

La incidencia de mareos fue de 9,2% en los pacientes tratados con ivacaftor. Los datos de los ensayos clínicos y los datos de post comercialización indican que la mayoría de los casos no fueron graves y que la mayoría de los pacientes no suspendieron el tratamiento por esta causa.

Reacciones en las vías respiratorias altas

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

Trastornos Hepato biliares

Aumento de aminotransferasas

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

Población pediátrica

El perfil de seguridad es por lo general coherente entre los niños y los adolescentes y es asimismo coherente con los pacientes adultos.

En niños de 6 a menos de 12 años, la incidencia de pacientes que presentaron un aumento de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >3 veces el LSN fue del 15,0 % (6/40) en los pacientes tratados con ivacaftor y del 14,6 % (6/41) en los pacientes que recibieron placebo. Un solo paciente tratado con ivacaftor (2,5 %) en este grupo de edad presentó un aumento de ALAT y ASAT >8 veces el LSN. Los aumentos máximos en las pruebas de la función hepática (ALAT o ASAT) fueron en general mayores en los pacientes pediátricos que en los pacientes más mayores. En casi 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. Se observaron casos indicativos de reexposición positiva.

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://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:

(011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:

(011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

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

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

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

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **IVACAR®** contiene:

Ivacaftor 150 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Celulosa microcristalina (Tipo 102), Estearato de magnesio vegetal, Colorante azul FD&C Nº 2 Laca Aluminica, Alcohol polivinílico, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Talco, Carboximetilcelulosa sódica, Maltodextrina, Dextrosa monohidrato, Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/ CI 77891), Lecitina c.s.

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

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

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

IVACAR® contiene el principio activo ivacaftor. Ivacaftor actúa a nivel del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), una proteína que forma un canal en la superficie celular que permite que partículas tales como el cloruro entren y salgan de la célula. Debido a las mutaciones en el

gen *CFTR* (ver a continuación), el movimiento del cloruro se reduce en las personas con Fibrosis Quística (FQ). Ivacaftor ayuda a que ciertas proteínas CFTR anómalas se abran con más frecuencia para mejorar la entrada y salida del cloruro de la célula.

IVACAR® está indicado para el tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística (FQ) de 6 años de edad y mayores con un peso de 25 kg o más y que presenten una mutación en el gen *CFTR* sensible al efecto de ivacaftor en función de los datos clínicos y/o ensayos *in vitro*.

Hable con su médico para saber si presenta una mutación indicada del gen de la FQ.

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

No tome IVACAR®

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

Advertencias y precauciones

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

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

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

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

hepáticas elevadas en el pasado.

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

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

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

Niños

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

No es apropiado utilizar **IVACAR**[®], comprimidos en niños menores de 6 años.

Es posible que ivacaftor no funcione en pacientes de 6 a 11 años con FQ que presentan una mutación *R117H*.

Toma de IVACAR[®] con otros medicamentos

IVACAR[®] puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos adquiridos sin receta, tales como los suplementos a base de plantas. Algunos medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de **IVACAR**[®], o hacer que sea más probable que presenten efectos indeseables. **IVACAR**[®], también puede afectar a la forma de actuar de otros medicamentos.

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

- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol, antifúngicos utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos.
- Teltromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina, antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias.
- Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, anticonvulsivantes utilizados para el tratamiento de las crisis epilépticas.
- Medicamentos a base de plantas, como por ejemplo, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, benzodiazepinas utilizadas para el tratamiento de la ansiedad, insomnio, agitación, etc.
- Ciclosporina, tacrolimus, inmunosupresores utilizados después de un trasplante de órganos.
- Digoxina, glucósidos cardíacos utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardíaco anormal llamado fibrilación auricular.
- Warfarina, anticoagulantes utilizados para evitar que se formen coágulos de sangre o que se hagan más grandes en la sangre y en los vasos sanguíneos.
- Medicamentos para la diabetes tales como glibenpirida y glicipizida, utilizados para reducir los niveles de azúcar en la sangre.

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

Toma de IVACAR[®] con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Si es posible, puede ser preferible evitar el uso de **IVACAR**[®] durante el embarazo, y su médico le ayudará a tomar una decisión sobre lo mejor para usted y su hijo.

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. ¿Cómo utilizar IVACAR[®]?

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

Cómo tomar este medicamento

IVACAR[®] se debe tomar por vía oral con alimentos que contengan grasas. Las comidas recomendadas dentro de las indicaciones nutricionales standard para los pacientes con Fibrosis Quística contienen adecuadas cantidades de grasa. Ejemplos de comidas que contienen grasa: aquellas comidas preparadas con manteca o aceite, aquellas que contienen huevos, los quesos, frutos secos, leche entera, yogurt, chocolate o carnes. Es importante tomar **IVACAR**[®] con alimentos que contienen grasas para obtener los niveles adecuados de medicamento en el organismo. Trague el comprimido entero. No rompa, mastique o disuelva los comprimidos.

Si olvidó tomar IVACAR[®]

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

Si interrumpe el tratamiento con IVACAR[®]

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

Si toma más IVACAR[®] del que debe

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:

(011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:

(011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

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

Al igual que todos los medicamentos, **IVACAR**[®] puede producir efectos indeseables, aunque no todas las personas los experimenten. Los efectos indeseables graves y que ocurrieron con más frecuencia incluyen dolor de estómago (abdominal), aumento de las enzimas hepáticas en la sangre e hipoglucemia. Consulte a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos efectos indeseables. Otros efectos indeseables según su frecuencia son:

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

- Enrojecimiento en la garganta
- Bulto en la mama
- Dolor en las articulaciones
- Dolor muscular en el pecho
- Dolores musculares
- Dolor pleurítico
- Silbidos al respirar
- Acné
- Aumento de glucosa en sangre.

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

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

Efectos indeseables adicionales en niños y adolescentes

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

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

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar

la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234".

5. ¿Cómo debo conservar IVACAR®?

- Conserve **IVACAR®** en su envase original, a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.
- No utilice **IVACAR®** después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

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

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

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

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

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



*Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar
o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar*

