

IVAFINA

IVACAFITOR 150 mg

Comprimidos recubiertos - administración vía oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Ivacafitor 150 mg

Excipientes: lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; polisorbato; croscarmelosa sódica; lauril sulfato de sodio; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio; polivinilpirrolidona. Cubierta: alcohol polivinílico; dióxido de titanio; polietilenglicol; talco; colorante azul brillante laca aluminica; colorante azul índigo carmin laca aluminica.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros fármacos del sistema respiratorio. Código ATC: R07AX02.

INDICACIONES

Indicado en el tratamiento de la Fibrosis Quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad en adelante con un peso de 25 kg o más, que presentan una mutación en el gen CFTR sensible al efecto de ivacafitor en función de los datos clínicos y/o ensayos *in vitro* descriptos en el mecanismo de acción.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Ivacafitor es un potenciador de la proteína CFTR. Ivacafitor, *in vitro*, aumenta la apertura del canal de CFTR intensificando el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas (ver Indicaciones) que tienen una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal.

Asimismo, ivacafitor potenció la probabilidad de apertura del canal de R117H del gen CFTR, que tiene tanto una probabilidad baja de apertura del canal como una amplitud reducida de corriente del canal (conductancia). La mutación G970R causa un defecto de empalme (*splicing defect*) que da lugar a un nivel bajo o nulo de proteína CFTR en la superficie celular, lo que puede explicar los resultados observados en los sujetos con esta mutación en el estudio clínico.

Las respuestas *in vitro* observadas en los experimentos de fijación de membranas de un solo canal utilizando membranas de células de roedores que expresaban las formas de CFTR mutantes no corresponden necesariamente a la respuesta farmacodinámica *in vivo* (por ejemplo, cloruro en el sudor) o al beneficio clínico. No se ha elucidado por completo el mecanismo exacto que lleva a ivacafitor a potenciar la actividad de apertura de formas normales de CFTR y algunas formas de CFTR mutantes en este sistema.

Farmacocinética

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

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de ivacafitor, la exposición a ivacafitor aumentó por lo general con la dosis, de 25 mg cada 12 horas a 450 mg cada 12 horas. Cuando se administró con alimentos con contenido graso, la exposición a ivacafitor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces.

Ivacafitor, administrado en monoterapia se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La mediana (rango) del t_{max} es aproximadamente de 4,0 (3,0; 6,0) horas con el estómago lleno.

Distribución

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

Después de la administración oral de 150 mg cada 12 horas durante 7 días junto con alimentos a voluntarios sanos, el volumen de distribución aparente medio (\pm DE) fue de 353 (122) l.

Biotransformación

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

El efecto del genotipo heterocigótico de CYP3A4*22 en la exposición a ivacafitor es coherente con el efecto de la administración junto con un inhibidor débil de CYP3A4, lo que no tiene relevancia clínica. No se considera necesario ajustar la dosis de ivacafitor. Se espera que el efecto en los pacientes con genotipo homocigótico de CYP3A4*22 sea más intenso. Sin embargo, no se dispone de datos para dichos pacientes.

Eliminación

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

Proporcionalidad de la dosis/tiempo

La farmacocinética de ivacafitor 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 ivacafitor, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9), presentaron una C_{max} de ivacafitor similar (media [\pm DE] de 735 [331] ng/ml), pero el AUC_{0- ∞} de ivacafitor aumentó aproximadamente el doble (media [\pm DE] de 16800 [6140] ng^h/ml) en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. Las simulaciones para predecir la exposición en estado estacionario a ivacafitor 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.

No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15) en la farmacocinética de ivacafitor en monoterapia. Se desconoce la magnitud del aumento de la exposición en estos pacientes, pero se espera que la exposición sea mayor que la observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Para obtener orientación sobre el uso adecuado y la modificación de la dosis, ver tablas en la sección Posología.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con ivacafitor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético realizado en seres humanos con ivacafitor en monoterapia, se observó una eliminación mínima de ivacafitor y sus metabolitos en la orina (solo el 6,6% de la radiactividad total se recuperó en la orina). La excreción urinaria de ivacafitor como el compuesto original sin alterar fue insignificante (menos del 0,01% tras la administración oral de una única dosis de 500 mg).

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución cuando se administre ivacafitor a pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ver Posología y Modo de Administración y Precauciones).

Raza

En función del análisis de FC poblacional, la raza no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la FC de ivacafitor en pacientes blancos (n = 379) y no blancos (n = 29).

Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de ivacafitor son similares en hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con ivacafitor en monoterapia 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.

Población pediátrica

En la tabla 1 se presenta por grupo de edad la exposición a ivacafitor predicha según las concentraciones de ivacafitor observadas en los estudios fase II y III, determinada mediante un análisis de FC

poblacional. Las exposiciones en los pacientes de 6 a 11 años son predicciones basadas en las simulaciones del modelo de FC poblacional utilizando los datos obtenidos para este grupo de edad.

Tabla 1. Exposición media (DE) a ivacaftor por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	C _{min,ee} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)
6 a 11 años† (≥25 kg)	150 mg cada 12 h	958 (546)	15300 (7340)
12 a 17 años	150 mg cada 12 h	564 (242)	9240 (3420)
Adultos (≥18 años)	150 mg cada 12 h	701 (317)	10700 (4100)

†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.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Embarazo y fertilidad

Ivacaftor se asoció a una disminución ligera del peso de las vesículas seminales, a una disminución del índice de fertilidad global y del número de gestaciones en las hembras apareadas con machos tratados y a reducciones significativas en el número de cuerpos lúteos y lugares de implantación con las consecuentes reducciones en el tamaño medio de las camadas y el número medio de embriones viables por camada en las hembras tratadas. La dosis sin efecto adverso observado para hallazgos de fertilidad proporciona un nivel de exposición de aproximadamente 4 veces la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administra como ivacaftor en monoterapia en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos. Se observó transferencia de ivacaftor a través de la placenta en ratas y conejas preñadas.

Desarrollo perinatal y posnatal

Ivacaftor redujo los índices de supervivencia y lactancia y produjo una disminución en los pesos corporales de las crías. La dosis sin efecto adverso observado para viabilidad y crecimiento de las crías proporciona un nivel de exposición de aproximadamente 3 veces la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administra como ivacaftor en monoterapia en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos.

Estudios en animales jóvenes

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 a niveles de exposición de ivacaftor de 0,22 veces la dosis máxima recomendada en humanos según la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administró como ivacaftor en monoterapia. No se ha observado este hallazgo en los fetos de las ratas hembra tratadas con ivacaftor entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías de rata expuestas a ivacaftor 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 3,5 a 5 meses tratados con ivacaftor. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los humanos.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Tabla 2. Recomendaciones posológicas

	Mañana	Tarde
En monoterapia		
6 años o mayores, ≥25 kg	1 comprimido de 150 mg de ivacaftor.	1 comprimido de 150 mg de ivacaftor.
La dosis de la mañana y la dosis de la noche se deben tomar con un intervalo de 12 horas aproximadamente y con alimentos que contengan grasas (ver Modo de administración).		

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvidara una dosis y han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que

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

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

En administración concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A se debe reducir la dosis (ver más abajo la dosis recomendada). Se deben modificar los intervalos de administración de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad (ver las Advertencias y Precauciones, Interacciones).

Tabla 3. Recomendaciones posológicas para el uso concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A.

	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
Ivacaftor en monoterapia		
6 años o mayores, ≥25 kg	1 comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor una vez al día. Ninguna dosis por la noche.	1 comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis por la noche.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos muy limitados para pacientes de edad avanzada tratados con ivacaftor (administrado en monoterapia o en un esquema combinado). No es necesario realizar un ajuste de la dosis específico en esta población de pacientes (ver sección Farmacocinética).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución mientras se utiliza ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (Ver Precauciones y Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de ivacaftor en monoterapia en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child - Pugh Clase A).

Se debe reducir la dosis de ivacaftor en monoterapia a 150 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child - Pugh Clase B).

Para los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), se debe reducir la dosis de ivacaftor en monoterapia a 150 mg cada dos días o a una frecuencia menor.

Tabla 4. Recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Ivacaftor en monoterapia		
6 años o mayores, ≥25 kg	1 comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor una vez al día. Ninguna dosis por la noche.	No se recomienda el uso a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa: 1 comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor cada dos días o con una frecuencia menor. El intervalo de administración se debe modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis por la noche.

Población pediátrica

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

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

No se ha establecido la eficacia de IVAFINA en pacientes menores de 18 años con una mutación R117H en el gen CFTR (ver Precauciones).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivacaftor en monoterapia en niños menores de 6 meses con una mutación de apertura del canal (clase III). No se dispone de datos.

Los datos actualmente disponibles están descritos en Advertencias, Reacciones Adversas y Características Farmacológicas; sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivacaftor en monoterapia en niños menores de 4 meses. No se dispone de datos.

Los datos disponibles en pacientes menores de 6 años con una mutación R117H en el gen CFTR

son limitados. Los datos disponibles en pacientes de 6 años o mayores están descritos en las secciones Reacciones Adversas, Características Farmacológicas / Propiedades.

Modo de administración

Debe administrarse vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros. Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tomarlos ya que no hay datos clínicos que lo respalde.

IVAFINA se debe tomar con alimentos que contengan grasas.

Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo durante el tratamiento con IVAFINA (ver Interacciones).

CONTRAINDICACIONES

En personas con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver Fórmula).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Únicamente los pacientes con FQ con una mutación de apertura del canal (clase III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R o una mutación G970R o R117H en al menos un alelo del gen CFTR fueron incluidos en los estudios 1, 2, 5 y 6 (ver Características farmacológicas).

En el estudio 5 fueron incluidos cuatro pacientes con la mutación G970R. En tres de los cuatro pacientes el cambio en la prueba de cloruro en el sudor fue <5 mmol/l y este grupo no demostró una mejoría clínicamente relevante en VEF1 después de 8 semanas de tratamiento. No se pudo establecer la eficacia clínica en los pacientes con la mutación G970R en el gen CFTR (ver Características farmacológicas).

Los resultados de eficacia de un estudio de fase 2 en pacientes con FQ homocigóticos para la mutación F508del en el gen CFTR no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el VEF1 a lo largo de 16 semanas de tratamiento con ivacaftor en comparación con placebo (ver Características farmacológicas). Por lo tanto, no se recomienda el uso de ivacaftor en monoterapia en estos pacientes.

No se demostró la eficacia en pacientes de 6 a 11 años con FQ que presentan una mutación R117H, aunque solo dos pacientes adolescentes fueron incluidos en el estudio 6 (ver Características farmacológicas).

La evidencia de un efecto positivo de ivacaftor ha demostrado ser menor en pacientes con una mutación R117H-7T que se asocia a una menor gravedad de la enfermedad (ver Características farmacológicas). Siempre que sea posible, se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada con la mutación R117H⁷ia, ya que puede ser un dato informativo al considerar el tratamiento en pacientes con una mutación R117H (ver Posología).

No se debe prescribir ivacaftor en combinación con tezacaftor/ivacaftor a pacientes con FQ heterocigóticos para la mutación F508del con una segunda mutación en el gen CFTR que no se mencione en las Indicaciones.

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 han observado aumentos de las aminotransferasas en algunos pacientes tratados con ivacaftor. 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 control más frecuente de las pruebas de la función hepática.

En caso de un aumento significativo de las aminotransferasas (por ejemplo, pacientes con ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN], o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración y hacer un seguimiento estrecho de los análisis de laboratorio hasta que remitan las anomalías. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y riesgos de reanudar el tratamiento (ver Reacciones Adversas).

Insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos (ver Posología y Farmacocinética).

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución mientras se utiliza ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver Posología y Farmacocinética).

Pacientes después de un trasplante de órganos

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Inductores de CYP3A

La exposición a ivacaftor disminuye significativamente 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 de ivacaftor junto con inductores potentes de CYP3A (ver Interacciones).

Inhibidores de CYP3A

La exposición a ivacaftor aumenta cuando se administra con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Se debe ajustar la dosis de ivacaftor cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver Posología e Interacciones).

Población pediátrica

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

Lactosa

IVAFINA 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y CYP3A5. Es un inhibidor débil de CYP3A y P-gp y un posible inhibidor de CYP2C9. Los estudios *in vitro* demostraron que ivacaftor no es un sustrato de P-gp.

Medicamentos que afectan la farmacocinética de 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 hidroximetil-ivacaftor M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. No se recomienda la coadministración de ivacaftor con inductores potentes de CYP3A, tales como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver Advertencias).

No se recomienda un ajuste de la dosis cuando se utilice ivacaftor junto con inductores débiles o moderados de CYP3A.

Inhibidores de CYP3A

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

La coadministración con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor en 3 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de ivacaftor en los pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol, eritromicina y verapamilo (ver Posología y Advertencias).

La administración conjunta de ivacaftor con jugo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben de forma moderada CYP3A, puede aumentar la exposición a ivacaftor. Se deben evitar los alimentos que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con ivacaftor (ver Posología).

Capacidad de ivacaftor para interactuar con transportadores

Los estudios *in vitro* demostraron que ivacaftor no es un sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3. Ivacaftor y sus metabolitos son sustratos de BCRP *in vitro*. Debido a su alta permeabilidad intrínseca y baja probabilidad de excretarse de forma intacta, no se espera que la administración conjunta de inhibidores de BCRP altere la exposición de ivacaftor o de su metabolito M1-IVA, ni tampoco que cualquier posible cambio en la exposición de su metabolito M6-IVA sea clínicamente relevante.

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 juntamente 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 CYP2C9, y/o P-gp y/o CYP3A, 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 (INR) durante la administración conjunta de warfarina con ivacaftor. Los otros medicamentos cuya exposición puede verse aumentada incluyen glicepirida y glipezida; 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 ivacaftor 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.

Anticonceptivos hormonales

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos), relativos al uso de ivacaftor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de IVAFINA durante el embarazo.

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 periodo de lactancia. Por lo tanto, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ivacaftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 6 años o mayores que recibieron ivacaftor en los estudios agrupados de fase 3 publicados, controlados con placebo, de 48 semanas de duración que ocurrieron con una incidencia de al menos un 3% y hasta un 9% mayor que en el grupo de placebo fueron cefalea (23,9%), dolor bucofaringeo (22,0%), infección en las vías respiratorias altas (22,0%), congestión nasal (20,2%), dolor abdominal (15,6%), nasofaringitis (14,7%), diarrea (12,8%), mareos (9,2%), exantema (12,8%) y bacterias en el esputo (12,8%). El aumento de las aminotransferasas ocurrió en el 12,8% de los pacientes tratados con ivacaftor frente al 11,5% de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes de 2 a menos de 6 años las reacciones adversas más frecuentes fueron congestión nasal (26,5%), infección en las vías respiratorias altas (23,5%), aumento de las aminotransferasas (14,7%), exantema (11,8%) y bacterias en el esputo (11,8%).

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 5 muestra las reacciones adversas observadas con ivacaftor en monoterapia en los ensayos clínicos publicados (estudios controlados con placebo y estudios no controlados) en los que la duración de la exposición a ivacaftor osciló entre 16 semanas y 144 semanas.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$);

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 5. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Rinitis
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea, mareos
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Molestia en el oído, dolor de oído, acúfenos, hiperemia de la membrana timpánica, trastorno vestibular
	Poco frecuentes	Taponamiento del oído
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal, dolor bucofaringeo
	Frecuentes	Congestión de los senos paranasales, eritema faríngeo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	Aumento de las aminotransferasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Bulto en la mama
	Poco frecuentes	Inflamación de la mama, ginecomastia, trastornos del pezón, dolor de pezón
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Bacterias en el esputo

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepato biliares

Aumento de las aminotransferasas

Durante los estudios clínicos publicados 1 y 2 controlados con placebo, de 48 semanas de duración, de ivacaftor en monoterapia en pacientes de 6 años o mayores, 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 sección Advertencias).

Acotamientos de exantema

Se han observado acontecimientos de exantema, por lo general de intensidad leve a moderada, con el uso de ivacaftor en un esquema combinado, y ocurrieron con más frecuencia en las mujeres tratadas (16,3%) y en aquellas que tomaban anticonceptivos hormonales (20,5%) (ver sección Advertencias y Precauciones).

Aumento de la creatina fosfoquinasa

Se observaron aumentos, por lo general transitorios y asintomáticos, de la creatina fosfoquinasa en los pacientes tratados con ivacaftor, que no dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

Presión arterial elevada

Se observó un aumento de presión arterial sistólica y diastólica media desde el valor basal que fue de 3,5 mmHg y 1,9 mmHg, respectivamente, en los pacientes tratados con ivacaftor.

Población pediátrica

Los datos de seguridad de ivacaftor en monoterapia se evaluaron en 6 pacientes de entre 4 meses y menos de 6 meses de edad, en 11 pacientes de entre 6 meses y menos de 12 meses

de edad, en 19 pacientes de entre 12 meses y menos de 24 meses de edad, en 34 pacientes de entre 2 y menos de 6 años de edad, en 61 pacientes de entre 6 y menos de 12 años de edad y en 94 pacientes de entre 12 y menos de 18 años de edad. El perfil de seguridad de ivacaftor es por lo general coherente entre los pacientes pediátricos y también es coherente con el de los pacientes adultos. La incidencia de aumento de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) observada en los estudios publicados 2, 5 y 6 (pacientes de 6 a menos de 12 años), el estudio 7 (pacientes de 2 a menos de 6 años) y el estudio 8 (pacientes de 6 a menos de 24 meses), se describen en la tabla 6. En los estudios controlados con placebo, la incidencia de aumento de las aminotransferasas fue similar entre el tratamiento con ivacaftor (15%) y el placebo (14,6%). Los picos máximos en los resultados de las pruebas de la función hepática fueron por lo general mayores en los pacientes pediátricos que en los pacientes de mayor edad. En todas las poblaciones, los picos máximos en los resultados de las pruebas de la función hepática volvieron a los niveles basales tras la interrupción del tratamiento, y 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 (ver Advertencias y Precauciones). Se observaron casos indicativos de reexposición positiva. En el estudio 7, se suspendió permanentemente el tratamiento con ivacaftor en un paciente. En el estudio 8, ninguno presentó un aumento de la bilirrubina total ni suspendió el tratamiento con ivacaftor debido al aumento de las aminotransferasas en ninguna de las cohortes de edad (ver Advertencias y precauciones para el manejo del aumento de las aminotransferasas).

Tabla 6. Aumentos de las aminotransferasas en pacientes de 4 meses a <12 años tratados con ivacaftor en monoterapia

	n	% de pacientes >3 veces el LSN	% de pacientes >5 veces el LSN	% de pacientes >8 veces el LSN
6 a <12 años	40	15,0% (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas 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 cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I. al teléfono (011) 4981- 5444 / 4981-5544** o en la página www.finadiet.com.ar, y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT. <http://rea.anmat.gob.ar/Home> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Este medicamento tiene Plan de Gestión de Riesgos y según lo acordado en éste, se realizarán las actividades y acciones de farmacovigilancia y aquellas que se acuerden posteriormente en cualquier actualización del PGR.

Por favor dirijase a la **Tarjeta de Alerta para el Paciente** (dentro de la caja de comprimidos de IVAFINA). Es importante que realice controles sanguíneos que le indiquen mientras esté tomando IVAFINA. Le sugerimos que escriba la fecha de la prueba más reciente y también su próximo control (pregunte a su médico por la fecha) en la Tarjeta de Alerta para el Paciente, con el objeto de ayudarle a recordar cuando tiene su próxima visita.

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.

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115.

Hospital de Pediatría Sor María Ludovica, La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Opcionalmente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Estuche con 60 comprimidos recubiertos en 6 blísteres por 10.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su estuche original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y el blíster.

La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.537.

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico

Última fecha de revisión: v01/Jul/21, aprobado por Disposición ANMAT N° 6.829 (08sep21).

FINADIET S.A.C.I.F.I.
Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
TE (54-11) 4981-5444/5544/5644
www.finadiet.com.ar



FINADIET®