



**VAXTOR**<sup>®</sup>
IVACAFTOR 150 MG
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN:**

<b>Cada comprimido recubierto de Vaxtor contiene:</b>	
Ivacaftor	150,00 mg
Lactosa monohidrato	170,60 mg
Celulosa microcristalina	161,00 mg
Polisorbato	17,00 mg
Croscarmelosa sódica	22,40 mg
Lauril sulfato de Sodio	5,60 mg
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200)	6,00 mg
Estearato de Magnesio	5,60 mg
Polivinilpirrolidona	21,80 mg
<b>Cubierta:</b>	
Alcohol polivinílico	6,72 mg
Dióxido de Titanio	3,78 mg
Polietilenglicol	3,44 mg
Talco	2,52 mg
Colorante Azul brillante Laca aluminica (C.I. 42090)	0,25 mg
Colorante Azul Indigo Carmín Laca aluminica (C.I. 73015)	0,17 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

**Grupo farmacéutico:** Otros productos del sistema respiratorio.

**Código ATC:** R07AX02

#### INDICACIONES

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

**La indicación aprobada queda supeditada a su verificación por estudios confirmatorios.**

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

**Mecanismo de acción:**

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

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

A fin de evaluar la respuesta al Ivacaftor de la proteína CFTR con mutación, el transporte de cloruro total se determinó en estudios de electrofisiología en cámara Ussing utilizando un panel de línea celular FRT con mutaciones individuales de CFTR. Ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en las células FRT que expresan mutaciones de CFTR y, lo que da como resultado que la proteína CFTR sea transportada a la superficie de la célula. El umbral de respuesta al cloruro de CFTR in vitro se designó como un aumento neto de, al menos, un 10 % de lo normal con respecto al inicio dado que es predictivo, o se espera razonablemente que prediga el beneficio clínico. La magnitud del cambio neto sobre el valor basal en el transporte de cloruro in vitro mediado por CFTR no se correlaciona con la magnitud de la respuesta clínica en las mutaciones individuales. Los pacientes deben tener, al menos, una mutación de CFTR que responda a Ivacaftor para ser indicado. Se debe tener en cuenta que las mutaciones en el sitio de empalme no pueden estudiarse en este ensayo de FRT. Existe evidencia de eficacia clínica para las mutaciones en el sitio de empalme no canónico 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G y E831X; estas se detallan en la Tabla 1. La mutación G970R causa un defecto de empalme, lo que genera una presencia escasa o nula de la proteína CFTR en la superficie celular que puede verse potenciada por Ivacaftor.

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

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

711+3A→G*	F311del	I148T	R75Q	S589N
2789+5G→*	F311L	I175V	R117C*	S737F
3272-26→G*	F508C	I807M	R117G	S945L*
3849+10kbC→T*	F508C;S1251N†	I1027T	R117H*	S977F*
A120T	F1052V	I1139V	R117L	S1159F
A234D	F1074L	K1060T	R117P	S1159P
A349V	G178E	L206W*	R170H	S1251N*
A455E*	G178R*	L320V	R347H*	S1255P*
A1067T	G194R	L967S	R347L	T338I
D110E	G314E	L997F	R352Q*	T1053J
D110H	G551D*	L1480P	R553Q	V232D
D192G	G551S*	M152V	R668C	V562I
D579G*	G576A	M952I	R792G	V754M
D924N	G970D	M952T	R933G	V1293G
D1152H*	G1069R	P67L*	R1070Q	W1282R
D1270N	G1244E*	Q237E	R1070W*	Y1014C
E56K	G1249R	Q237H	R1162L	Y1032C
E193K	G1349D*	Q359R	R1283M	
E822K	H939R	Q1291R	S549N*	
E831X*	H1375P	R74W	S549R*	

\* Existen datos clínicos para estas mutaciones

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

#### FARMACOCINÉTICA

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

**Absorción:**

Después de la administración oral de dosis múltiples de Ivacaftor, la exposición a Ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 25 mg cada 12 horas a 450 mg cada 12 horas. La exposición a Ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso. Por lo tanto, Ivacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La mediana (rango) del tmáx es aproximadamente de 4,0 (3,0; 6,0) horas al administrarse junto con alimentos.

**Distribución:**

Ivacaftor se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente el 99%, principalmente de la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Ivacaftor no se fija a los eritrocitos humanos. Después de la administración oral de 150 mg cada 12 horas durante 7 días junto con alimentos a voluntarios sanos, el volumen de distribución aparente medio (± DE) fue de 353 (122) l.

**Biotransformación:**

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

**Eliminación:**

Tras la administración oral, la mayor parte de Ivacaftor (87,8%) se elimina por las heces después de la conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representaron aproximadamente el 65% de la dosis total eliminada con un 22% en forma de M1 y un 43% en forma de M6. La excreción urinaria de Ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante. La semivida terminal aparente fue aproximadamente de 12 horas tras una única dosis junto con alimentos. El clearance aparente (CL/F) de Ivacaftor fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con FQ. La media (± 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 Ivacaftor es en general lineal con respecto al tiempo o al intervalo de dosis de 25 mg a 250 mg.

**Insuficiencia hepática:**

Tras una sola dosis de 150 mg de Ivacaftor, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child - Pugh Clase B, puntuación 7 a 9), presentaron una Cmáx de Ivacaftor similar (media [±DE] de 735 [331] ng/ml), pero el AUC0-∞ de Ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media [±DE] de 16800 [6140] ng\*h/ml) en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. Las simulaciones para predecir la exposición en estado estacionario a Ivacaftor mostraron que al reducir la dosis de 150 mg cada 12 horas a 150 mg

una vez al día, los adultos con insuficiencia hepática moderada presentarían unos valores de Cmín 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 AUC0-∞ de Ivacaftor no llegue al doble. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child - Pugh Clase C, puntuación 10 a 15), pero se espera que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios superen los riesgos. En dicho caso, la dosis inicial debe ser de 150 mg cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES).

**Insuficiencia renal:**

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

**Población pediátrica:**

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

**Sexo:**

Se evaluó el efecto del sexo en la farmacocinética de Ivacaftor, utilizando la farmacocinética poblacional de los datos procedentes de los estudios clínicos de Ivacaftor. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la Fibrosis Quística deben prescribir Vaxtor. 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 anteriormente mencionadas (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

**Posología:**

***Adultos, adolescentes y niños de 6 años o más con un peso igual o mayor a 25 kg:***

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

Vaxtor se debe administrar con alimentos que contengan grasas. Las comidas y los aperitivos recomendados en las directrices de la FQ o las comidas recomendadas en las directrices nutricionales estándar contienen cantidades adecuadas de grasas. Ejemplos de comidas que contienen grasas son las preparadas con manteca o aceites, o las que contienen huevos, quesos, frutos secos, leche entera o carnes. Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con Vaxtor (ver PRECAUCIONES).

***Dosis olvidadas:***

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

**Poblaciones especiales**

***Insuficiencia renal:***

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

***Insuficiencia hepática:***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child - Pugh Clase A). Se recomienda una dosis reducida de 150 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child - Pugh Clase B). No hay experiencia del uso de Vaxtor en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda utilizar Vaxtor en estos pacientes a menos que los beneficios superen los riesgos. En dicho caso, la dosis inicial debe ser de 150 mg

cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad (Ver PRECAUCIONES y FARMACOCINÉTICA).

***Uso concomitante de inhibidores de CYP3A:***

Cuando se coadministre con inhibidores potentes de CYP3A (por ej.: ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), Vaxtor debe administrarse a una dosis de 150 mg dos veces a la semana (Ver PRECAUCIONES). Cuando se coadministre con inhibidores moderados de CYP3A (por ej.: fluconazol, eritromicina), Vaxtor debe administrarse a una única dosis diaria de 150 mg (Ver PRECAUCIONES).

***Población pediátrica:***

La forma farmacéutica comprimidos recubiertos no es adecuada para niños menores de 6 años de edad. Con Vaxtor comprimidos no se puede conseguir una dosis adecuada para niños menores de 6 años con un peso inferior a 25 kg.

***Pacientes de edad avanzada:***

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

**Modo de administración:**

Debe administrarse vía oral. Los comprimidos deben ingerirse enteros (es decir, los pacientes no deben masticar, partir ni disolver el comprimido). Vaxtor se debe tomar con alimentos que contengan grasas. Se deben evitar los alimentos que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con Vaxtor.

**CONTRAINDICACIONES**

Ivacaftor está contraindicado en personas con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver COMPOSICIÓN).

**ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**

Solo hay datos limitados en pacientes portadores de la mutación G551D en el gen CFTR con un porcentaje predicho de VEF1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) inferior al 40%.

No se pudo establecer la eficacia clínica en los pacientes con la mutación G970R en el gen CFTR. La mutación G970R causa un defecto de empalme, lo que genera una presencia escasa o nula de la proteína CFTR en la superficie celular que puede verse potenciada por Ivacaftor.

**Efecto en las pruebas de la función hepática:**

Es frecuente el aumento moderado de las aminotransferasas (alaninaaminotransferasa [ALAT] o aspartatoaminotransferasa [ASAT]) en los sujetos con FQ. Se recomienda realizar las pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En todos los pacientes con antecedentes de aumentos de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente de las pruebas de la función hepática. Los pacientes que desarrollen un aumento de las aminotransferasas deben ser controlados estrechamente hasta que remitan los valores anómalos. Se debe interrumpir la administración en los pacientes con valores de ALAT o ASAT superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN). Una vez que remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar la administración de Ivacaftor.

**Insuficiencia renal:**

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

**Insuficiencia hepática:**

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

**Pacientes después de un trasplante de órganos:**

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

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

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

ADMINISTRACIÓN).

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

**Medicamentos que afectan la farmacocinética de Ivacaftor:**
***Inhibidores de CYP3A:***

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

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

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

Inductores de CYP3A:

La coadministración de Ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó la exposición a Ivacaftor (AUC) 9 veces. No se recomienda la coadministración con inductores potentes de CYP3A, tales como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (Hypericumperforatum).

Ciprofloxacina:

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

**Efecto de Ivacaftor sobre otros medicamentos**
***Sustratos de CYP2C9:***
Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, se recomienda controlar el RIN (relación internacional normalizada) durante la coadministración con warfarina. También Ivacaftor puede aumentar la exposición de glimepirída y glipizida, por lo que deben utilizarse con precaución.

Sustratos de CYP3A, P-gp o CYP2C9:

En función de los resultados in vitro, Ivacaftor y su metabolito, M1, tienen el potencial de inhibir CYP3A y P-gp. La coadministración con midazolam (oral), un sustrato de CYP3A sensible, aumentó la exposición al midazolam en 1,5 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de CYP3A por Ivacaftor. La administración conjunta con digoxina, un sustrato de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, de forma consistente con la inhibición débil de la P-gp ejercida por Ivacaftor. La administración de Ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos de CYP3A y/o P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas. Utilizar con precaución y controlar los efectos adversos asociados a las benzodiazepinas cuando se utilice concomitantemente midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam. Usar con precaución y controlar adecuadamente cuando se utilice concomitantemente digoxina, ciclosporina o tacrolimus.

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. Tampoco se evidenció que los anticonceptivos orales afectaran la exposición de Ivacaftor. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales ni de Ivacaftor.

Se ha estudiado Ivacaftor con el sustrato de CYP2C8 rosiglitazona. No se observó ningún efecto significativo en la exposición a rosiglitazona. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP2C8 como rosiglitazona. Se ha estudiado Ivacaftor con el sustrato de CYP2D6 desipramina. No se observó ningún efecto significativo en la exposición a desipramina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP2D6 como desipramina. Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

**Cataratas:**

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

**Lactosa:**

Vaxtor contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia hereditaria de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**
**Fertilidad:**
Ivacaftor afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas machos y hembras a dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 5 y 6 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos en base a la suma de las AUC de Ivacaftor y sus metabolitos) cuando las hembras fueron tratadas antes y durante el inicio de la gestación (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se observaron efectos en los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas machos y hembras a dosis ≤ 100 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a la suma de las AUC de Ivacaftor y sus metabolitos).

**Embarazo:**

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Ivacaftor en mujeres embarazadas. Estudios de toxicidad realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 5 veces la dosis diaria en humanos no han revelado indicios de daño fetal debido a Ivacaftor (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Ivacaftor debe administrarse durante el embarazo solamente en caso de ser claramente necesario.

**Lactancia:**

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

**Empleo en Pediatría:**

Ivacaftor está indicado para el tratamiento de la FQ en pacientes de 6 años en adelante que presentan una mutación en el gen CFTR que es sensible a la potenciación del Ivacaftor.

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

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**
Se han notificado mareos en pacientes que recibieron Ivacaftor, lo que podría influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver REACCIONES ADVERSAS). Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

**DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**
Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Ivacaftor produjo un efecto inhibidor dependiente de la concentración en las corrientes de cola de hERG (gen humano relacionado con el eter-a-go-go), con una CI15 de 5,5 µM, que es comparable a la Cmáx (5,0 µM) de Ivacaftor a las dosis terapéuticas. Sin embargo, no se observó una prolongación del intervalo QT inducida por Ivacaftor en un estudio de telemetría en perros a dosis únicas de hasta 60 mg/ kg, ni en las determinaciones del ECG de los estudios con dosis repetidas de hasta 1 año de duración al nivel de dosis de 60 mg/kg/día en perros (Cmáxdespués de 365 días = 36,2 a 47,6 µM). Ivacaftor produjo un aumento relacionado con la dosis, aunque transitorio, en los parámetros de la presión sanguínea en perros con dosis orales únicas de hasta 60 mg/kg.

Ivacaftor no produjo toxicidad en el aparato reproductor de ratas machos y hembras a dosis de 200 y 100 mg/kg/día, respectivamente. En las hembras, las dosis superiores a esta se asociaron a una disminución del índice de fertilidad global, número de gestaciones, número de cuerpos lúteos y lugares de implantación, así como cambios en el ciclo estral. En los machos, se observó una disminución ligera del peso de las vesículas seminales. Ivacaftor no resultó teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal a dosis de aproximadamente 6 y 12 veces la exposición en seres humanos con la dosis terapéutica, respectivamente. A dosis maternalmente tóxicas en ratas, Ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos, un aumento en la incidencia de costillas cervicales, costillas hipoplásicas, costillas onduladas e irregularidades en el esternón, entre ellas, fusiones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Ivacaftor no produjo defectos en el desarrollo de las crías de las ratas preñadas que recibieron dosis orales de 100 mg/kg/día desde la gestación hasta el parto y durante el destete. Dosis por encima de esta produjeron una disminución del 92% y 98% de los índices de supervivencia y lactancia, respectivamente, así como disminuciones en los pesos corporales de las crías. Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 con niveles de dosis de 10 mg/kg/día y superiores (0,22 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos en base a la exposición sistémica de Ivacaftor y sus metabolitos; las exposiciones se obtuvieron a partir de análisis no compartimentales [ANC] de las concentraciones plasmáticas de todos los sujetos del estudio 5). No se ha observado este hallazgo en los fetos de las hembras tratadas entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías expuestas en cierta medida a través de la ingesta de la leche materna hasta el día 20 después de nacer, en las ratas de 7 semanas ni en los perros de 4 a 5 meses. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Los estudios de dos años en ratones y ratas para evaluar el potencial carcinogénico de Ivacaftor demostraron que Ivacaftor no fue carcinogénico en ninguna de las especies. Las exposiciones plasmáticas a Ivacaftor en ratones a la dosis no carcinogénica (200 mg/kg/día, la dosis más alta analizada) fueron aproximadamente de 4 a 7 veces más altas que los niveles plasmáticos medidos en seres humanos tras el tratamiento con Ivacaftor. Las exposiciones plasmáticas a Ivacaftor en ratas a la dosis no carcinogénica (50 mg/kg/día, la dosis más alta analizada) fueron aproximadamente de 17 a 31 veces más altas que los niveles plasmáticos medidos en seres humanos tras el tratamiento con Ivacaftor. Ivacaftor dio negativo en genotoxicidad en una serie de pruebas estándar in vitro e in vivo.

**REACCIONES ADVERSAS**

Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas graves observadas en los pacientes que recibieron Ivacaftor incluyeron dolor abdominal y aumento de las aminotransferasas (ver ADVERTENCIAS).

**Tabla de reacciones adversas:**

La tabla 2 muestra las reacciones adversas observadas con Ivacaftor. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones

adversas se presentan de mayor a menor gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

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; Infección de las vías respiratorias altas.
	Frecuentes	Rinitis.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea.
	Frecuentes	Mareos; Cefalea Sinusal
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	Eritema faríngeo; Congestión de los senos paranasales; Dolor pleurítico Sibilancias
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor Abdominal; Diarrea; Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema; Erupción cutánea
	Frecuentes	Acné; Bulto en la mama
	Poco frecuentes	Inflamación de la mama; Ginecomastia; Trastornos del pezón; Dolor del pezón
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia; Dolor torácico musculoesquelético; Mialgia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	No conocida	Hipoglucemia
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de las aminotransferasas; Bacterias en el esputo; Aumento de aspartato aminotransferasa; Aumento de glucosa en sangre

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

***Exantema:***

Los datos recopilados indican que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de estos pacientes no suspendieron el tratamiento por el exantema.

Trastornos del oído y del laberinto:

La incidencia de trastornos del oído y del laberinto fue del 9,2% en los pacientes tratados con Ivacaftor. La mayoría de los acontecimientos se describieron con intensidad de leve a moderada, un acontecimiento de dolor de oído se describió como severo, ninguno fue grave y ningún paciente suspendió el tratamiento por los trastornos del oído y del laberinto.

Trastornos del sistema nervioso:

***Cefalea:*** La incidencia de cefalea fue del 17% en los pacientes tratados con Ivacaftor. Los datos de todos los ensayos clínicos y los datos poscomercialización indican que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de estos pacientes no suspendieron el tratamiento por la cefalea. ***Mareos:*** La incidencia de mareos fue del 5% en los pacientes tratados con Ivacaftor. Los datos de todos los ensayos clínicos y los datos poscomercialización indican que la mayoría de estos acontecimientos no fueron graves y que la mayoría de estos pacientes no suspendieron el tratamiento por los mareos.

Reacciones en las vías respiratorias altas:

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

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

**SOBREDOSIFICACIÓN**
No existe un antídoto específico para la sobredosis de Ivacaftor. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales, pruebas de la función hepática y observación del estado clínico del paciente. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**PRESENTACIÓN**
Vaxtor/IVACAFTOR 150 mg, Comprimidos recubiertos: 1 frasco conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN**
Conservar a temperatura ambiente, inferior a 25°C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.835

Laboratorios Aspen S.A.
Directora Técnica: Farm. Lorena N. Durante.

Elaborado en:
- Virgilio 844, C.A.B.A.