

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ivacaftor Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ivacaftor.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 165 mg de lactosa (en forma de 173,75 mg de lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Los comprimidos recubiertos con película de Ivacaftor Accord 150 mg son blancos a blanquecinos, ovalados, biconvexos, con bordes biselados, recubiertos con película y con las letras «N» y «U» grabadas a ambos lados de la línea de ruptura en una cara y lisos en la otra. Las dimensiones del comprimido son aproximadamente 16,7 mm x 8,2 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ivacaftor Accord comprimidos está indicado:

- En monoterapia para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años de edad con un peso de 25 kg o más con fibrosis quística (FQ) y una mutación *R117H* en el gen *CFTR* o una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (Clase III) en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir Ivacaftor Accord. 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 mutación indicada en el gen *CFTR* (ver sección 4.1). Se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada con la mutación *R117H* de acuerdo con las recomendaciones clínicas locales.

Posología

Los adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años de edad deben ser tratados según la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas

Edad/peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
Ivacaftor en monoterapia		
A partir de 6 años de edad, ≥ 25 kg	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor	Un 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 Forma de administración).

Dosis olvidadas

Si han transcurrido 6 horas o menos desde la dosis olvidada de la mañana o de la noche, se debe indicar al paciente que la tome lo antes posible y luego tomar la siguiente dosis a la hora habitual programada. 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

Durante la administración concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A, se debe ajustar la dosis de ivacaftor como se detalla en la Tabla 2. Se deben modificar los intervalos de administración de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Tabla 2: Recomendaciones posológicas para el uso concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A

Edad/peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
Ivacaftor en monoterapia		
A partir de 6 años de edad, ≥ 25 kg	Un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un 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 de ivacaftor por la noche.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos muy limitados para pacientes de edad avanzada tratados con ivacaftor. No es necesario realizar un ajuste de la dosis específico en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

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

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) o con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), se debe ajustar la dosis de ivacaftor como se detalla en la Tabla 3 (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Tabla 3: Recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Edad/peso	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Ivacaftor en monoterapia		
A partir de 6 años de edad, ≥ 25 kg	Un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	No se recomienda el uso , a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor cada dos días o con una frecuencia menor de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivacaftor en monoterapia en niños menores de 1 mes, ni en niños menores de 6 meses nacidos prematuramente (menos de 37 semanas de edad gestacional). 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 a partir de 6 años de edad están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

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 actualmente no hay datos clínicos que respalden otras formas de administración.

Los comprimidos de ivacaftor se deben tomar con alimentos que contengan grasas.

Se deben evitar los alimentos o bebidas que contienen pomelo durante el tratamiento (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. 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 770-102, 770-103, 770-111 y 770-110 (ver sección 5.1).

En el estudio 770-111 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 sección 5.1).

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 sección 5.1). Por lo tanto, no se recomienda el uso de ivacaftor en monoterapia en estos pacientes.

En el estudio 770-110, se ha demostrado menos evidencia de un efecto positivo de ivacaftor en pacientes con una mutación *R117H-7T* asociada a una menor gravedad de la enfermedad (ver sección 5.1).

No se debe prescribir ivacaftor en un esquema combinado 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 la sección 4.1.

Transaminasas elevadas y daño hepático

En un paciente con cirrosis e hipertensión portal, se ha notificado insuficiencia hepática que ha llevado a un trasplante mientras recibía ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente (p. ej., cirrosis, hipertensión portal) y solo si se espera que los beneficios superen los riesgos. Si se utiliza en estos pacientes, deben ser supervisados estrechamente tras el inicio del tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Es frecuente el aumento moderado de las transaminasas (alanina-aminotransferasa [ALAT] o aspartato-aminotransferasa [ASAT]) en los sujetos con FQ. Se han observado aumentos de las transaminasas en algunos pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia y en esquemas combinados con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. En pacientes que toman ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, estos aumentos se han asociado a veces con aumentos concomitantes de la bilirrubina total. Por lo tanto, se recomienda evaluar las transaminasas (ALAT y ASAT) y la bilirrubina total 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 enfermedad hepática o de aumentos de las transaminasas, se debe considerar un control más frecuente de las pruebas de la función hepática. En caso de un aumento significativo de las transaminasas (p. ej., 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 transaminasas, se deben considerar los beneficios y riesgos de reanudar el tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar ivacaftor, en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor, en pacientes a partir de 6 años de edad con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. Estos pacientes no deben ser tratados con ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (ver la Tabla 3 en la sección 4.2 y las secciones 4.8 y 5.2).

En los pacientes a partir de 6 años de edad con insuficiencia hepática moderada, no se recomienda el uso de ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Únicamente se debe considerar el tratamiento cuando exista una clara necesidad médica y se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se utiliza, se debe usar con precaución a una dosis reducida (ver la Tabla 3 en la sección 4.2 y las secciones 4.8 y 5.2).

Depresión

Se ha notificado depresión (incluidas las ideas y el intento de suicidio) en pacientes tratados con ivacaftor, principalmente en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, que suele aparecer en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento y en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos. En algunos casos, se notificó una mejoría de los síntomas tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se debe avisar a los pacientes (y a los cuidadores) acerca de la necesidad de vigilar la aparición de un estado de ánimo deprimido, ideas de suicidio o cambios inusuales de comportamiento y acudir al médico de inmediato si estos síntomas aparecen.

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución mientras se utiliza ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Mutaciones que probablemente no respondan al tratamiento modulador

No se espera que los pacientes con un genotipo que presenta dos mutaciones en *CFTR* que se sabe que no producen la proteína CFTR (es decir, dos mutaciones de Clase I) respondan al tratamiento modulador de la proteína CFTR.

Estudios clínicos que comparan ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor

No se ha realizado ningún estudio clínico para comparar directamente ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor en pacientes no portadores de variantes *F508del*.

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 sección 4.5 para las interacciones con ciclosporina o tacrolimus.

Acontecimientos de erupción

La incidencia de los acontecimientos de erupción con ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor fue mayor en las mujeres que en los hombres, particularmente en las mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales. No se puede excluir que los anticonceptivos hormonales tengan un papel en la aparición de la erupción. En las pacientes que toman anticonceptivos hormonales y desarrollan una erupción, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor y anticonceptivos hormonales. Después de la resolución de la erupción, se debe considerar si es adecuado reanudar ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sin anticonceptivos hormonales. Si la erupción no se repite, se puede considerar la reanudación de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8).

Interacciones 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 sección 4.5).

Inhibidores de CYP3A

La exposición a ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor 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 la Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.5).

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 corticoesteroides 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 (ver sección 5.3).

Excipientes con efecto conocido

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y CYP3A5. Es un inhibidor débil de CYP3A y de la glucoproteína P (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 a la farmacocinética de ivacaftor

Inductores de CYP3A

La administración conjunta 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 administración conjunta de ivacaftor con inductores potentes de CYP3A, tales como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.4).

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 de CYP3A. La administración conjunta 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, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de ivacaftor si se administra con inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina (ver la Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.4).

La administración conjunta 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 de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol, eritromicina y verapamilo (ver la Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.4).

La administración conjunta de ivacaftor con zumo 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 o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento con ivacaftor (ver sección 4.2).

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.

Ciprofloxacino

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

Medicamentos a los que afecta ivacaftor

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 glimepirida y glipizida; 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.

4.6. 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 (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ivacaftor durante el embarazo.

Lactancia

Los datos limitados muestran que ivacaftor se excreta en la leche materna. 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 (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ivacaftor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Ivacaftor puede producir mareos (ver sección 4.8) y, por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes a partir de 6 años de edad que recibieron ivacaftor son cefalea (23,9 %), dolor orofaríngeo (22,0 %), infección del tracto respiratorio superior (22,0 %), congestión nasal (20,2 %), dolor abdominal (15,6 %), nasofaringitis (14,7 %), diarrea (12,8 %), mareos (9,2 %), erupción (12,8 %) y bacterias en el esputo (12,8 %). El aumento de las transaminasas 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 del tracto respiratorio superior (23,5 %), aumento de las transaminasas (14,7 %), erupción

(11,8 %) y bacterias en el esputo (11,8 %).

Las reacciones adversas graves incluyeron dolor abdominal (0,9 %) y aumento de las transaminasas (1,8 %) en los pacientes que recibieron ivacaftor, mientras que se notificaron reacciones adversas graves de erupción en el 1,5 % de los pacientes a partir de 12 años de edad tratados en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas observadas con ivacaftor en monoterapia en los ensayos clínicos (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. En la Tabla 4 se proporcionan también las reacciones adversas adicionales observadas con ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor y/o en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); 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 4: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Gripe [†]	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia [†]	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareos	Muy frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído	Frecuentes
	Molestia en el oído	Frecuentes
	Acúfenos	Frecuentes
	Hiperemia de la membrana timpánica	Frecuentes
	Trastorno vestibular	Frecuentes
	Congestión del oído	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo	Muy frecuentes
	Congestión nasal	Muy frecuentes
	Respiración anormal [†]	Frecuentes
	Rinorrea [†]	Frecuentes
	Congestión sinusal	Frecuentes
	Eritema faríngeo	Frecuentes
	Sibilancia [†]	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes
	Dolor en la zona superior del abdomen [†]	Frecuentes

	Flatulencia [†]	Frecuentes
	Náuseas [*]	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Muy frecuentes
	Alanina-aminotransferasa elevada [†]	Muy frecuentes
	Aspartato-aminotransferasa elevada [†]	Frecuentes
	Daño hepático [^]	Frecuencia no conocida
	Aumento de la bilirrubina total [^]	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuentes
	Acné [†]	Frecuentes
	Prurito [†]	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Masa en mama	Frecuentes
	Inflamación mamaria	Poco frecuentes
	Ginecomastia	Poco frecuentes
	Trastorno del pezón	Poco frecuentes
	Dolor de pezón	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Bacterias en el esputo	Muy frecuentes
	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada [†]	Frecuentes
	Presión arterial elevada [†]	Poco frecuentes

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

† Reacción adversa y frecuencia notificadas en los estudios clínicos de ivacaftor en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

[^] Daño hepático (aumento de ALAT y ASAT y de bilirrubina total) notificado a partir de datos poscomercialización de ivacaftor combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Esto también incluyó la insuficiencia hepática que llevó al trasplante en un paciente con cirrosis preexistente e hipertensión portal. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aumento de las transaminasas

Durante los estudios clínicos 770-102 y 770-103 controlados con placebo, de 48 semanas de duración, de ivacaftor en monoterapia en pacientes a partir de 6 años de edad, la incidencia de niveles máximos de las transaminasas (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 las transaminasas elevadas, ambos con valores >8 veces el LSN. Ningún paciente tratado con ivacaftor experimentó un aumento de las transaminasas >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 transaminasas 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 transaminasas >5 veces el LSN. En todos los casos en los que se interrumpió la administración debido a las transaminasas elevadas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4).

Durante los estudios de fase 3, controlados con placebo (hasta 24 semanas) de tezacaftor/ivacaftor, la incidencia de niveles máximos de las transaminasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 0,2 %, 1,0 % y 3,4 % en los pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor y del 0,4 %, 1,0 % y 3,4 % en los pacientes tratados con placebo. Un paciente (0,2 %) del grupo de tratamiento y 2 pacientes (0,4 %) del grupo de placebo interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a las transaminasas elevadas. Ningún paciente tratado con tezacaftor/ivacaftor presentó un aumento de las transaminasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >2 veces el LSN.

Durante el estudio de fase 3, controlado con placebo de 24 semanas de duración de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, estas cifras fueron del 1,5 %, 2,5 % y 7,9 % en los pacientes tratados con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, y del 1,0 %, 1,5 % y 5,5 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de reacciones adversas de aumento de las transaminasas fue del 10,9 % en los pacientes tratados con ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor y del 4,0 % en los pacientes tratados con placebo.

Se han notificado casos de interrupción del tratamiento después de la comercialización debido a las transaminasas elevadas (ver sección 4.4).

Acontecimientos de erupción

En el estudio 445-102, la incidencia de acontecimientos de erupción (p. ej., erupción, erupción prurítica) fue del 10,9 % en los pacientes tratados con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor y del 6,5 % en los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos de erupción fueron, por lo general, de intensidad leve o moderada. La incidencia de acontecimientos de erupción por sexo del paciente fue del 5,8 % en hombres y del 16,3 % en mujeres entre los pacientes tratados con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor y del 4,8 % en hombres y del 8,3 % en mujeres entre los pacientes tratados con placebo. En los pacientes tratados con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, la incidencia de acontecimientos de erupción fue del 20,5 % en mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales y del 13,6 % en mujeres que no tomaban anticonceptivos hormonales (ver sección 4.4).

Creatinfosfoquinasa elevada

En el estudio 445-102, la incidencia de valores máximos de creatinfosfoquinasa >5 veces el LSN fue del 10,4 % en los pacientes tratados con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor y del 5,0 % en los pacientes tratados con placebo. Los aumentos observados de la creatinfosfoquinasa fueron, por lo general, transitorios y asintomáticos, y muchos de ellos fueron precedidos de ejercicio. Ningún paciente tratado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor interrumpió el tratamiento por la creatinfosfoquinasa elevada.

Presión arterial elevada

En el estudio 445-102, el aumento máximo desde el valor basal de la presión arterial sistólica y diastólica medias fue de 3,5 mmHg y 1,9 mmHg, respectivamente, en los pacientes tratados con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (valor basal: 113 mmHg sistólica y 69 mmHg diastólica) y de 0,9 mmHg y 0,5 mmHg, respectivamente, en los pacientes tratados con placebo (valor basal: 114 mmHg sistólica y 70 mmHg diastólica).

La proporción de pacientes con una presión arterial sistólica >140 mmHg o una presión arterial diastólica >90 mmHg en al menos dos ocasiones fue del 5,0 % y del 3,0 %, respectivamente, en los pacientes tratados con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, en comparación con el 3,5 % y el 3,5 %, respectivamente, en los pacientes tratados con placebo.

Población pediátrica

Ivacaftor en monoterapia

Se evaluó la seguridad de ivacaftor en monoterapia durante 24 semanas en 43 pacientes de entre 1 mes y menos de 24 meses de edad (con 7 pacientes menores de 4 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 (en monoterapia o en un esquema combinado) 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 transaminasas (ALAT o ASAT) observada en los estudios 770-103, 770-111 y 770-110 (pacientes de 6 a menos de 12 años), el estudio 770-108 (pacientes de 2 a menos de 6 años) y el estudio 770-124 (pacientes de 1 a menos de 24 meses), se describen en la Tabla 5. En los estudios controlados con placebo, la incidencia de aumento de las transaminasas 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 transaminasas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4). Se observaron casos indicativos de reexposición positiva.

En el estudio 770-108, se suspendió permanentemente el tratamiento con ivacaftor en un paciente. En el estudio 770-124, en la cohorte de pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y menos de 4 meses, un paciente de 1 mes (14,3 %) presentó valores de transaminasas de ALT >8 veces el LSN y AST >3 a ≤5 veces el LSN, lo que dio lugar a la interrupción del tratamiento con ivacaftor (ver sección 4.4 para el manejo de las transaminasas elevadas).

Tabla 5: Aumentos de las transaminasas en pacientes de 1 mes a <12 años tratados con ivacaftor en monoterapia

Grupo de edad	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)
2 a <6 años	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 a <24 meses	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 a <12 meses	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor

Se evaluó la seguridad de tezacaftor/ivacaftor en combinación con ivacaftor en 124 pacientes de 6 a menos de 12 años de edad. La dosis de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor y 150 mg de ivacaftor no se ha investigado en estudios clínicos en niños de 6 a menos de 12 años de edad con un peso de 30 a <40 kg.

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

Durante el estudio de fase 3 abierto de 24 semanas en pacientes de 6 a menos de 12 años de edad (estudio 661-113 parte B, n = 70), la incidencia de valores máximos de transaminasas (ALT o AST) >8, >5 y >3 veces el LSN fue del 1,4 %, 4,3 % y 10,0 %, respectivamente. Ningún paciente tratado con tezacaftor/ivacaftor presentó un aumento de las transaminasas >3 veces el LSN asociado a una bilirrubina total elevada >2 veces el LSN ni interrumpió el tratamiento con tezacaftor/ivacaftor debido a los aumentos de las transaminasas. Un paciente interrumpió el tratamiento debido a las transaminasas elevadas, y posteriormente reanudó el tratamiento con tezacaftor/ivacaftor con éxito (ver sección 4.4 para el manejo de las transaminasas elevadas).

Ivacaftor en esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Se evaluaron los datos de seguridad de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en combinación con ivacaftor en los estudios 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 y 445-124 en 272 pacientes de 2 a menos de 18 años de edad. El perfil de seguridad es generalmente coherente entre los pacientes pediátricos y adultos.

Durante el estudio 445-106 en pacientes de 6 a menos de 12 años de edad, la incidencia de valores máximos de transaminasas (ALT o AST) >8, >5 y >3 veces el LSN fue del 0,0 %, 1,5 % y 10,6 %, respectivamente. Ningún paciente tratado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor presentó un aumento de las transaminasas >3 veces el LSN asociado a una bilirrubina total elevada >2 veces el LSN ni interrumpió el tratamiento debido a los aumentos de las transaminasas (ver sección 4.4).

Durante el estudio 445-111 en pacientes de 2 a menos de 6 años de edad, la incidencia de valores máximos de transaminasas (ALT o AST) >8, >5 y >3 veces el LSN fue del 1,3 %, 2,7 % y 8,0 %, respectivamente. Ningún paciente tratado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor presentó un aumento de las transaminasas >3 veces el LSN asociado a una bilirrubina total elevada >2 veces el LSN ni interrumpió el tratamiento debido a los aumentos de las transaminasas (ver sección 4.4).

Erupción

Durante el estudio 445-111 en pacientes de 2 a menos de 6 años de edad, 15 (20,0 %) sujetos presentaron al menos 1 acontecimiento de erupción, 4 (9,8 %) mujeres y 11 (32,4 %) varones.

Opacidad lenticular

Un paciente presentó un acontecimiento adverso de opacidad lenticular.

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 las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del sistema respiratorio, código ATC: R07AX02

Mecanismo de acción

Ivacaftor en monoterapia

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR, es decir, ivacaftor *in vitro* aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas (indicadas en la sección 4.1) con una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal. Asimismo, ivacaftor 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 770-111 (ver Efectos

farmacodinámicos y Eficacia clínica y seguridad).

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 ivacaftor a potenciar la actividad de apertura de formas normales de CFTR y algunas formas de CFTR mutantes en este sistema.

Efectos farmacodinámicos

Ivacaftor en monoterapia

En los estudios 770-102 y 770-103 en pacientes con la mutación *G551D* en un alelo del gen *CFTR*, ivacaftor dio lugar a disminuciones rápidas (15 días), sustanciales (el cambio medio del cloruro en el sudor desde valor basal hasta la semana 24 fue de -48 mmol/l [IC del 95 %: -51 ; -45] y de -54 mmol/l [IC del 95 %: -62 ; -47], respectivamente) y sostenidas (hasta 48 semanas) en la concentración de cloruro en el sudor.

En la parte 1 del estudio 770-111 en pacientes con una mutación de apertura del canal no *G551D* en el gen *CFTR*, el tratamiento con ivacaftor dio lugar a un cambio medio rápido (15 días) e importante desde el valor basal del cloruro en el sudor de -49 mmol/l (IC del 95 %: -57 ; -41) durante las 8 semanas de tratamiento. Sin embargo, en los pacientes con la mutación *G970R* en el gen *CFTR*, el cambio absoluto medio (DE) del cloruro en el sudor en la semana 8 fue de $-6,25$ (6,55) mmol/l. En la parte 2 del estudio se observaron resultados similares a los de la parte 1. En la visita de seguimiento a las 4 semanas (4 semanas después de finalizar la administración de ivacaftor), los valores medios del cloruro en el sudor para cada grupo presentaron una tendencia hacia los niveles pretratamiento.

En el estudio 770-110 en pacientes a partir de 6 años de edad con FQ con una mutación *R117H* en el gen *CFTR*, la diferencia entre tratamientos en el cambio medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta las 24 semanas de tratamiento fue de -24 mmol/l (IC del 95 %: -28 ; -20). En los análisis de subgrupos por edad, la diferencia entre tratamientos fue de $-21,87$ mmol/l (IC del 95 %: $-26,46$; $-17,28$) en los pacientes a partir de 18 años de edad, y de $-27,63$ mmol/l (IC del 95 %: $-37,16$; $-18,10$) en los pacientes de 6 a 11 años. Dos pacientes de 12 a 17 años fueron incluidos en este estudio.

Eficacia clínica y seguridad

Ivacaftor en monoterapia

Estudios 770-102 y 770-103: estudios en pacientes con FQ con mutaciones de apertura del canal *G551D*

Se ha evaluado la eficacia de ivacaftor en dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, de pacientes clínicamente estables con FQ que presentaban la mutación *G551D* en el gen *CFTR* en al menos un alelo y tenían un VEF₁ ≥ 40 % del predicho.

Los pacientes de ambos estudios fueron aleatorizados 1:1 a recibir 150 mg de ivacaftor o placebo cada 12 horas con alimentos grasos durante 48 semanas, además de los tratamientos prescritos para la FQ (p. ej., tobramicina, dornasa alfa). No estaba permitido el uso de cloruro de sodio hipertónico inhalado.

El estudio 770-102 evaluó a 161 pacientes a partir de 12 años de edad; 122 (75,8 %) pacientes presentaban la mutación *F508del* en el segundo alelo. Al inicio del estudio, los pacientes del grupo de placebo utilizaron algunos medicamentos a una frecuencia mayor que los del grupo de ivacaftor. Estos medicamentos incluyeron dornasa alfa (73,1 % frente a 65,1 %), salbutamol (53,8 % frente a 42,2 %), tobramicina (44,9 % frente a 33,7 %) y salmeterol/fluticasona (41,0 % frente a 27,7 %). En la línea base, el

valor medio predicho de VEF₁ era del 63,6 % (intervalo: 31,6 % a 98,2 %) y la edad media era de 26 años (intervalo: 12 a 53 años).

El estudio 770-103 evaluó a 52 pacientes de 6 a 11 años en el momento de la selección; el peso corporal medio (DE) era de 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientes presentaban la mutación *F508del* en el segundo alelo. En la línea base, el valor medio predicho de VEF₁ era del 84,2 % (intervalo: 44,0 % a 133,8 %) y la edad media era de 9 años (intervalo: 6 a 12 años); 8 (30,8 %) pacientes del grupo de placebo y 4 (15,4 %) pacientes del grupo de ivacaftor tenían un VEF₁ inferior al 70 % del predicho en la línea base.

La variable primaria de eficacia en ambos estudios fue el cambio absoluto medio desde el valor basal en el porcentaje predicho de VEF₁ hasta la semana 24 de tratamiento.

La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 10,6 puntos porcentuales (8,6; 12,6) en el estudio 770-102 y de 12,5 puntos porcentuales (6,6; 18,3) en el estudio 770-103. La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio relativo medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24 fue del 17,1 % (13,9; 20,2) en el estudio 770-102 y del 15,8 % (8,4; 23,2) en el estudio 770-103. El cambio medio desde el valor basal hasta la semana 24 en VEF₁ (l) fue de 0,37 l en el grupo de ivacaftor y de 0,01 l en el grupo de placebo en el estudio 770-102 y de 0,30 l en el grupo de ivacaftor y de 0,07 l en el grupo de placebo en el estudio 770-103. En ambos estudios, las mejorías en el VEF₁ fueron de inicio rápido (día 15) y duraron hasta la semana 48.

La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes de 12 a 17 años fue de 11,9 puntos porcentuales (5,9; 17,9) en el estudio 770-102. La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes con un valor basal de VEF₁ predicho superior al 90 % fue de 6,9 puntos porcentuales (-3,8; 17,6) en el estudio 770-103.

Los resultados correspondientes a las variables secundarias clínicamente relevantes se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Efecto de ivacaftor en otras variables de eficacia en los estudios 770-102 y 770-103

Variable	Estudio 770-102		Estudio 770-103	
	Diferencia del tratamiento ^a (IC del 95 %)	Valor p	Diferencia del tratamiento ^a (IC del 95 %)	Valor p
Cambio absoluto medio desde el valor basal en la puntuación del dominio respiratorio en CFQ-R^b (puntos)^c				
Hasta la semana 24	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Hasta la semana 48	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Riesgo relativo de exacerbación pulmonar				
Hasta la semana 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Hasta la semana 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Cambio absoluto medio desde el valor basal en el peso corporal (kg)				
En la semana 24	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
En la semana 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Cambio absoluto medio desde el valor basal en el IMC (kg/m²)				
En la semana 24	0,94	<0,0001	0,81	0,0008

	(0,62; 1,26)		(0,34; 1,28)	
En la semana 48	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Cambio medio desde el valor basal en las puntuaciones z				
Puntuaciones z del peso por edad en la semana 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Puntuaciones z del IMC por edad en la semana 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

IC: Intervalo de confianza; NA: no analizado debido a la baja incidencia de acontecimientos.

^a Diferencia del tratamiento = efecto de ivacaftor –efecto de placebo.

^b CFQ-R: El cuestionario revisado de la calidad de vida para fibrosis quística es una determinación de la calidad de vida relacionada con la salud, específica a la enfermedad, para la FQ.

^c Los datos del estudio 770-102 fueron agrupados a partir del CFQ-R para adultos/adolescentes y del CFQ-R para niños de 12 a 13 años; los datos del estudio 770-103 se obtuvieron a partir del CFQ-R para niños de 6 a 11 años.

^d Proporción de riesgo del tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar.

^e En sujetos menores de 20 años (gráficos de crecimiento del CDC).

Estudio 770-111: estudio en pacientes con FQ con mutaciones de apertura del canal no G551D

El estudio 770-111 fue un estudio de fase 3, de dos partes, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado (parte 1) seguido de un periodo de extensión abierta de 16 semanas de duración (parte 2) para evaluar la eficacia y seguridad de ivacaftor en pacientes con FQ a partir de 6 años de edad con una mutación G970R o una mutación de apertura del canal no G551D en el gen *CFTR* (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P o G1349D).

En la parte 1, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 150 mg de ivacaftor o placebo cada 12 horas con alimentos que contenían grasas durante 8 semanas además de los tratamientos prescritos que recibían para la FQ y después pasaron al otro tratamiento durante las siguientes 8 semanas después de un periodo de lavado de 4 a 8 semanas. No se permitió el uso de solución salina hipertónica inhalada. En la parte 2, todos los pacientes recibieron ivacaftor de la forma indicada en la parte 1 durante 16 semanas adicionales. La duración del tratamiento continuado con ivacaftor fue de 24 semanas para los pacientes aleatorizados a la secuencia de tratamiento placebo/ivacaftor de la parte 1 y de 16 semanas para los pacientes aleatorizados a la secuencia de tratamiento ivacaftor/placebo de la parte 1.

Se incluyó en el estudio a 39 pacientes (edad media: 23 años) con un porcentaje predicho de VEF₁ basal ≥ 40 % (porcentaje predicho medio de VEF₁ del 78 % [intervalo: 43 % a 119 %]). Un 62 % (24/39) de los pacientes eran portadores de la mutación F508del del gen *CFTR* en el segundo alelo. Un total de 36 pacientes pasaron a la parte 2 (18 por secuencia de tratamiento).

En la parte 1 del estudio 770-111, el porcentaje predicho medio de VEF₁ basal en los pacientes tratados con placebo fue del 79,3 % mientras que en los pacientes tratados con ivacaftor este valor fue del 76,4 %. El valor posbasal global medio fue del 76,0 % y del 83,7 %, respectivamente. El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 8 en el porcentaje predicho de VEF₁ (variable primaria de eficacia) fue del 7,5 % en el periodo de ivacaftor y del –3,2 % en el periodo de placebo. La diferencia del tratamiento observada (IC del 95 %) entre ivacaftor y placebo fue del 10,7 (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

El efecto de ivacaftor en la población global del estudio 770-111 (incluidas las variables secundarias del cambio absoluto en el IMC a las 8 semanas de tratamiento y el cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R durante las 8 semanas de tratamiento) y conforme a la mutación concreta (cambio absoluto en el cloruro en el sudor y en el porcentaje predicho de VEF₁ a la semana 8) se muestra en la Tabla 7. De acuerdo a la respuesta clínica (porcentaje predicho de VEF₁) y a la

respuesta farmacodinámica (cloruro en el sudor) a ivacaftor, no se pudo establecer la eficacia en los pacientes con la mutación *G970R*.

Tabla 7: Efecto de ivacaftor para las variables de eficacia en la población global y para las mutaciones específicas en el gen *CFTR*

Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF ₁ hasta la semana 8	IMC (kg/m ²) a la semana 8	Puntuación (puntos) en el CFQ-R dominio respiratorio hasta la semana 8
Todos los pacientes (N = 39) Los resultados se muestran como cambio medio (IC del 95 %) desde el valor basal de los pacientes tratados con ivacaftor frente a placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Pacientes agrupados conforme a los tipos de mutaciones (n) Los resultados se muestran como el cambio medio (mínimo y máximo) desde el valor basal de los pacientes tratados con ivacaftor a la semana 8*		
Mutación (n)	Cambio absoluto en el cloruro en el sudor (mmol/l)	Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF ₁ (puntos porcentuales)
	a la semana 8	a la semana 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

* No se realizaron análisis estadísticos debido al pequeño número de mutaciones concretas.

[†] Refleja los resultados de un paciente con la mutación *G551S* con datos en el punto temporal de las 8 semanas.

^{††} n = 3 para el análisis del cambio absoluto en el cloruro en el sudor.

[#] Causa un defecto de empalme que da lugar a un nivel bajo o nulo de proteína CFTR en la superficie celular.

En la parte 2 del estudio 770-111, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ tras 16 semanas (pacientes aleatorizados a la secuencia de tratamiento ivacaftor/placebo en la parte 1) de tratamiento continuado con ivacaftor fue del 10,4 % (13,2 %). En la visita de seguimiento, 4 semanas después de finalizar la administración de ivacaftor, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde la semana 16 de la parte 2 fue del -5,9 % (9,4 %). En los pacientes aleatorizados a la secuencia de tratamiento placebo/ivacaftor en la parte 1 se observó un cambio medio (DE) adicional del 3,3 % (9,3 %) en el porcentaje predicho de VEF₁ tras las 16 semanas adicionales de tratamiento con ivacaftor. En la visita de seguimiento, 4 semanas después de finalizar la administración de ivacaftor, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde la semana 16 de la parte 2 fue del -7,4 % (5,5 %).

Estudio 770-104: estudio en pacientes con FQ con la mutación *F508del* en el gen *CFTR*

El estudio 770-104 (parte A) fue un estudio de fase 2, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado 4:1, de 16 semanas de duración, en el que se administró ivacaftor (150 mg cada 12 horas) a 140 pacientes con FQ a partir de 12 años de edad que eran homocigóticos para la mutación *F508del* del gen *CFTR* y con un VEF₁ ≥40 % del predicho.

El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 16 en el porcentaje predicho de VEF₁ (variable primaria de eficacia) fue de 1,5 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de -0,2 puntos

porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 1,7 puntos porcentuales (IC del 95 %: -0,6; 4,1); esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,15$).

Estudio 770-105: estudio de extensión abierta

En el estudio 770-105, los pacientes que completaron el tratamiento en los estudios 770-102 y 770-103 con placebo pasaron al tratamiento con ivacaftor mientras que los pacientes tratados con ivacaftor continuaron recibiendo durante un periodo mínimo de 96 semanas, es decir, la duración del tratamiento con ivacaftor fue de 96 semanas como mínimo para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor y de 144 semanas como mínimo para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor.

Ciento cuarenta y cuatro (144) pacientes del estudio 770-102 pasaron al estudio 770-105, 67 del grupo de placebo/ivacaftor y 77 del grupo de ivacaftor/ivacaftor. Cuarenta y ocho (48) pacientes del estudio 770-103 pasaron al estudio 770-105, 22 del grupo de placebo/ivacaftor y 26 del grupo de ivacaftor/ivacaftor.

La Tabla 8 muestra los resultados del cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ para ambos grupos de pacientes. Para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor el porcentaje predicho de VEF₁ basal es el del estudio 770-105, mientras que para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor el valor basal es el de los estudios 770-102 y 770-103.

Tabla 8: Efecto de ivacaftor en el porcentaje predicho de VEF₁ en el estudio 770-105

Estudio original y grupo de tratamiento	Duración del tratamiento con ivacaftor (semanas)	Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF ₁ desde el valor basal (puntos porcentuales)	
		N	Media (DE)
Estudio 770-102			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	−1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Estudio 770-103			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	−0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* El tratamiento se administró durante el estudio de fase 3, doble ciego, controlado y de 48 semanas de duración.

[†] Cambio desde el valor basal del estudio previo después de 48 semanas de tratamiento con placebo.

Cuando se compara el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde el valor basal del estudio 770-105 para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor ($n = 72$) que pasaron del estudio 770-102, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ fue del 0,0 % (9,05), mientras que para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor ($n = 25$) que pasaron del estudio 770-103 este valor fue del 0,6 % (9,1). Esto muestra que los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor mantenían la mejoría observada en la semana 48 del estudio inicial (día 0 hasta la semana 48) en el porcentaje predicho de VEF₁ hasta la semana 144. No hubo ninguna mejoría adicional en el estudio 770-105 (semana 48 hasta la semana 144).

Para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor del estudio 770-102, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue más alta en el estudio inicial cuando los pacientes recibían placebo (1,34 acontecimientos/año) que durante el estudio 770-105 siguiente cuando los pacientes pasaron a recibir ivacaftor (0,48 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48, y

0,67 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96). Para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor del estudio 770-102, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,57 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48 cuando los pacientes recibían ivacaftor. Cuando pasaron al estudio 770-105, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,91 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48 y de 0,77 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96.

Para los pacientes que pasaron del estudio 770-103, el número de acontecimientos fue, en general, bajo.

Estudio 770-110: estudio en pacientes con FQ con una mutación R117H en el gen CFTR

En el estudio 770-110 se evaluaron 69 pacientes a partir de 6 años de edad; 53 (76,8 %) pacientes tenían la mutación *F508del* en el segundo alelo. La variante poli-T de *R117H* confirmada fue *5T* en 38 pacientes y *7T* en 16 pacientes. En la línea base, el valor medio predicho de VEF₁ era del 73 % (intervalo: 32,5 % a 105,5 %) y la edad media era de 31 años (intervalo: 6 a 68 años). El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 24 en el porcentaje predicho de VEF₁ (variable primaria de eficacia) fue de 2,57 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de 0,46 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 2,1 puntos porcentuales (IC del 95 %: -1,1; 5,4).

Se realizó un análisis de subgrupos previamente planificado en pacientes a partir de 18 años de edad (26 pacientes con placebo y 24 pacientes con ivacaftor). El tratamiento con ivacaftor produjo un cambio absoluto medio en el porcentaje predicho de VEF₁ hasta la semana 24 de 4,5 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor frente a -0,46 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 5,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 1,1; 8,8).

En un análisis de subgrupos en pacientes con una variante genética *R117H-5T* confirmada, la diferencia en el cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 24 en el porcentaje predicho de VEF₁ entre el grupo de ivacaftor y placebo fue del 5,3 % (IC del 95 %: 1,3; 9,3). En los pacientes con una variante genética *R117H-7T* confirmada, la diferencia del tratamiento entre el grupo de ivacaftor y placebo fue del 0,2 % (IC del 95 %: -8,1; 8,5).

Para las variables secundarias de eficacia, no se observaron diferencias del tratamiento para ivacaftor frente a placebo en el cambio absoluto desde el valor basal en el IMC en la semana 24 ni en el tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar. Se observaron diferencias del tratamiento en el cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R hasta la semana 24 (la diferencia del tratamiento para ivacaftor frente a placebo fue de 8,4 puntos [IC del 95 %: 2,2; 14,6]) y en el cambio medio desde el valor basal del cloruro en el sudor (ver Efectos farmacodinámicos).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 ($\pm$ DE) para el AUC y la C_{máx} fue de 10,60 (5,26) μ g h/ml y de 0,768 (0,233) μ g/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. Cuando se administró con alimentos con contenido graso, la exposición a ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces. Cuando se administró junto con tezacaftor y elexacaftor, el aumento en el AUC fue similar (aproximadamente 3 veces y 2,5 a 4 veces, respectivamente). Por lo tanto, ivacaftor, administrado en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La mediana (rango) del $t_{\text{máx}}$ es aproximadamente de 4,0 (3,0; 6,0) horas con el estómago lleno.

El granulado de ivacaftor (2 sobres de 75 mg) presentó una biodisponibilidad similar a la de los comprimidos de 150 mg cuando se administraron con alimentos que contenían grasas a sujetos adultos sanos. El cociente (IC del 90 %) de las medias geométricas de mínimos cuadrados del granulado en relación con los comprimidos fue de 0,951 (0,839; 1,08) para el $AUC_{0-\infty}$ y de 0,918 (0,750; 1,12) para la $C_{\text{máx}}$. El efecto de los alimentos en la absorción de ivacaftor es similar en las dos formulaciones, es decir, comprimidos y granulado.

Distribución

Aproximadamente el 99 % de ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a 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 de ivacaftor cada 12 horas durante 7 días a voluntarios sanos con el estómago lleno, el volumen de distribución aparente medio ($\pm$ DE) fue de 353 l (122).

Biotransformación

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

El efecto del genotipo heterocigótico de CYP3A4*22 en la exposición a ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor 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 ivacaftor, tezacaftor o elexacaftor. 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 en voluntarios sanos, la mayor parte de ivacaftor (87,8 %) fue eliminada en 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 con el estómago lleno. El aclaramiento aparente (CL/F) de ivacaftor fue similar en los sujetos sanos y en los pacientes con FQ. El CL/F medio ($\pm$ DE) tras una dosis única de 150 mg fue de 17,3 (8,4) l/h en sujetos sanos.

Linealidad/No linealidad

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 $C_{\text{máx}}$ de ivacaftor similar (media $[\pm \text{DE}]$ de 0,735 $[0,331]$ $\mu\text{g/ml}$), pero el $\text{AUC}_{0-\infty}$ de ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media $[\pm \text{DE}]$ de 16,80 $[6,14]$ $\mu\text{g h/ml}$) 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 $C_{\text{mín}}$ en estado estacionario similares a los obtenidos con una dosis de 150 mg cada 12 horas en adultos sin insuficiencia hepática.

En los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9), el AUC de ivacaftor aumentó aproximadamente el 50 % tras la administración de múltiples dosis durante 10 días de tezacaftor e ivacaftor o de ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor.

No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15) en la farmacocinética de ivacaftor. 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 la Tabla 3 en la sección 4.2.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético realizado en humanos con ivacaftor en monoterapia, 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).

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución cuando se administre ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Raza

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

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Los parámetros farmacocinéticos de ivacaftor en combinación con tezacaftor en pacientes de edad avanzada (65-72 años) son comparables a los de los adultos más jóvenes.

Población pediátrica

En la Tabla 9 se presenta por grupo de edad la exposición a ivacaftor predicha según las concentraciones de ivacaftor observadas en los estudios de fase 2 y 3, determinada mediante un

análisis compartimental.

Tabla 9: Exposición media (DE) a ivacaftor por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	C _{mín, ee} (µg/ml)	AUC _{0-12 h, ee} (µg·h/ml)
1 mes a menos de 2 meses (≥3 kg)*	13,4 mg cada 24 h	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 meses a menos de 4 meses (≥3 kg)*	13,4 mg cada 12 h	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 meses a menos de 6 meses (≥5 kg)*	25 mg cada 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 meses a menos de 12 meses (≥5 kg a <7 kg) [‡]	25 mg cada 12 h	0,336	5,41
6 meses a menos de 12 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 meses a menos de 24 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 meses a menos de 24 meses (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2 a 5 años (<14 kg)	50 mg cada 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2 a 5 años (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 a 11 años [§] (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 a 11 años [§] (≥25 kg)	150 mg cada 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12 a 17 años	150 mg cada 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Adultos (≥18 años)	150 mg cada 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Los pacientes de 1 mes a menos de 6 meses de edad tenían una edad gestacional ≥37 semanas.

[†] Las exposiciones de 1 mes a menos de 4 meses de edad son predicciones basadas en simulaciones del modelo de FC de base fisiológica que incorpora datos del grupo de edad dado.

[‡] Valores basados en los datos de un solo paciente; no se comunicó la desviación estándar.

[§] 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.

5.3. 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Succinato acetato de hipromelosa
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato sódico
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Película del comprimido

Poli(alcohol vinílico)
Lactosa monohidrato
Macrogol
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PE/PVDC-Alu y blísteres unidosis perforados de PVC/PE/PVDC-Alu.

Se comercializan los siguientes tamaños de envase:

- Blíster con 28 o 56 comprimidos recubiertos con película.
- Blíster unidosis perforado con 28x1 o 56x1 comprimidos recubiertos con película.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n. Edifici Est 6ª planta
08039 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.283

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2025