

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pefalpov 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Pefalpov 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pefalpov 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de ivacaftor.

Pefalpov 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ivacaftor.

Excipiente con efecto conocido

Pefalpov 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 55 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Pefalpov 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 109 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Pefalpov 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula de color azul claro, con la impresión “75” grabada en una cara y nada en la otra (de aproximadamente 12,7 mm × 6,8 mm).

Pefalpov 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula de color azul claro, con una línea de división en una cara y nada en la otra (de aproximadamente 16,5 mm × 8,4 mm).

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pefalpov 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).
- En un esquema combinado con comprimidos de tezacaftor/ivacaftor para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años de edad con fibrosis quística (FQ) homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* con una de las siguientes mutaciones

en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* y *3849+10kbC→T*.

- En un esquema combinado con comprimidos de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años de edad con fibrosis quística (FQ) con al menos una mutación que no sea de Clase I en el gen *CFTR* (ver las secciones 4.2 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. 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.

Ivacaftor en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Hay un número limitado de pacientes que presentan mutaciones no enumeradas en la Tabla 6 que pueden responder a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX). En estos casos, se puede considerar el uso de ivacaftor (IVA) en combinación con IVA/TEZ/ELX cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión médica. Esto excluye a los pacientes con dos mutaciones de Clase I (nulas) (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR), ya que no se espera que respondan al tratamiento modulador (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

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 o dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor o dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor
Ivacaftor en combinación con tezacaftor/ivacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	Un comprimido de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor	Un comprimido de 75 mg de ivacaftor
6 a <12 años, ≥ 30 kg	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
A partir de 12 años de edad	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
Ivacaftor en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	Dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor	Un comprimido de 75 mg de ivacaftor
6 a <12 años, ≥ 30 kg	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
A partir de 12 años de edad	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	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.

Se debe indicar a los pacientes tratados con Pefalпов en un esquema combinado que no tomen más de una dosis de cualquiera de los medicamentos al mismo tiempo.

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 o dos comprimidos por la mañana de 75 mg de ivacaftor una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor o dos comprimidos por la mañana de 75 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	Alternar cada día: un comprimido por la mañana de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor el primer día un comprimido por la mañana de 75 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un comprimido por la mañana de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
6 a <12 años, ≥ 30 kg	Alternar cada día: un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor el primer día un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/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.

A partir de 12 años de edad	Alternar cada día: un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor el primer día un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/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.
Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	Alternar cada día: dos comprimidos por la mañana de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor el primer día un comprimido por la mañana de 75 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Dos comprimidos por la mañana de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
6 a <12 años, ≥30 kg	Alternar cada día: dos comprimidos por la mañana de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor el primer día un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Dos comprimidos por la mañana de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
A partir de 12 años de edad	Alternar cada día: dos comprimidos por la mañana de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor el primer día un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Dos comprimidos por la mañana de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor 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 (administrado en monoterapia o en un esquema combinado. No es necesario realizar un ajuste de la dosis específico en esta población de pacientes (ver sección 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 o dos comprimidos por la mañana de 75 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 o dos comprimidos por la mañana de 75 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.
Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	Un comprimido por la mañana de 50 mg de tezacaftor/75 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 de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor una vez al día o con una frecuencia menor de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
6 a <12 años, ≥ 30 kg	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/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 de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día o con una frecuencia menor de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.

A partir de 12 años de edad	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/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 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día o con una frecuencia menor de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	No se recomienda el uso, a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, la dosis se debe ajustar de la siguiente manera: • Día 1: dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elextacaftor por la mañana • Día 2: un comprimido de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elextacaftor por la mañana A partir de entonces, continuar alternando la administración del día 1 y del día 2. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	No se debe usar.
6 a <12 años, ≥30 kg	No se recomienda el uso, a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, la dosis se debe ajustar de la siguiente manera: • Día 1: dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elextacaftor por la mañana • Día 2: un comprimido de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elextacaftor por la mañana A partir de entonces, continuar alternando la administración del día 1 y del día 2. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	No se debe usar.

A partir de 12 años de edad	No se recomienda el uso, a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, la dosis se debe ajustar de la siguiente manera: • Día 1: dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor por la mañana • Día 2: un comprimido de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor por la mañana A partir de entonces, continuar alternando la administración del día 1 y del día 2. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	No se debe usar.
-----------------------------	---	------------------

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), ni en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor en niños menores de 6 años, ni en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en niños menores de 2 años. 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.

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).

Pefalpov 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

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.

Pefalpov 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

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 corticosteroides y la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado al tratamiento con ivacaftor. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con ivacaftor (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 recubierto con película; 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 de forma conjunta 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 cutánea (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 cutánea 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/elixacaftor 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.

Ivacaftor en esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor

Elexacaftor y tezacaftor son correctores de la proteína CFTR que se unen a sitios diferentes en la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo para facilitar el procesamiento celular y el transporte de CFTR para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas por separado. Cuando se administra ivacaftor en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, el efecto combinado es un aumento de la cantidad y la función de CFTR en la superficie celular, lo que produce un aumento de la actividad de CFTR medida según el transporte de cloruro mediado por CFTR.

Ensayo de transporte de cloruro a través de la proteína CFTR en células tiroideas de rata Fisher (FRT) que expresan CFTR mutante

La respuesta de transporte de cloruro de la proteína CFTR mutante a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor se determinó en estudios electrofisiológicos de cámara de Ussing utilizando un panel de líneas celulares FRT transfectadas con mutaciones en *CFTR* individuales. Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor aumentó el transporte de cloruro en células FRT que expresan mutaciones selectas en *CFTR*.

El umbral de respuesta de transporte de cloruro a través de la proteína CFTR *in vitro* se determinó como un aumento neto de al menos el 10 % de lo normal con respecto al valor basal porque predice o se espera razonablemente que prediga la respuesta clínica. Para mutaciones individuales, la magnitud del cambio neto con respecto al valor basal en el transporte de cloruro mediado por CFTR *in vitro* no se correlaciona con la magnitud de la respuesta clínica.

En la FQ, la presencia de una mutación en *CFTR* que responde a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en función de los datos *in vitro* en células FRT, probablemente dará lugar a una respuesta clínica.

En la Tabla 6 se enumeran las mutaciones en *CFTR* que responden a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Las mutaciones en *CFTR* enumeradas en esta tabla no se deben utilizar en lugar de un diagnóstico de fibrosis quística, ni como único determinante a efectos de prescripción.

Tabla 6. Mutaciones en *CFTR* identificadas que respondan a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en función de datos clínicos y/o datos *in vitro*

293A→G 314del9 546insCTA 548insTAC 711+3A→G* 1140-1151dup 1336K 1461insGAT 1507_1515del9 2055del9 2183A→G 2789+5G→A* 2851A/G 3007del6 3132T→G 3141del9 3143del9 3272-26A→G*† 3331del6	E217G E264V E282D E292K E384K E403D E474K E527G E588V E822K E831X E1104K E1104V E1126K E1221V E1228K E1409K E1433K F87L F191V	H620Q H939R H939R;H949L‡ H954P H1054D H1079P H1085P H1085R H1375N H1375P I86M I105N I125T I148L I148N I175V I331N I336L I444S I497S	N900K N1088D N1195T N1303I N1303K* P5L† P67L* P111L P140S P205S P439S P499A P574H P750L P798S P988R P1013H P1013L P1021L P1021T	S50P S108F S158N S182R S308P S341P S364P S434P S492F S519G S531P S549I S549N S549R* S557F S589I S589N S624R S686Y S737F
--	--	---	---	---

3410T→C	F200I	I502T I506L	P1372T Q30P Q98P	S821G S898R
3523A→G	F311del F311L	I506V	Q98R Q151K Q179K	S912L
3601A→C	F312del F433L	I506V;D1168G†	Q237E Q237H Q237P	S912L;G1244V†
3761T→G	F508C;S1251 N†	I521S	Q359K;T360K† Q359R	S912T
3791C/T	F508del*	I530N I556V	Q372H Q493L Q493R	S945L*† S955P
3849+10kbC→T*†	F508del;R1438W†	I586V I601F	Q552P Q1012P Q1209P	S977F
3850G→A	F575Y	I618N I618T	Q1291H Q1291R	S977F;R1438W
3978G→C A46D A62P	F587I F587L	I980K I1023R	Q1313K Q1352H R31L	† S1045Y
A107G A120T A141D	F693L(TTG) F932S	I1139V I1203V	R74Q	S1118F S1159F
A155P A234D A234V	F1016S F1052V	I1234L I1234V	R74Q;R297Q†	S1159P S1188L
A238V A309D A349V	F1074L F1078S	I1269N I1366N	R74Q;V201M;D1270N†	S1251N S1255P
A357T A455E*†	F1099L F1107L G27E	I1366T K162E	R74W	T338I T351I
A455V A457T A462P	G27R G126D G178E	K464E K464N	R74W;D1270N†	T351S
A534E A554E A566D	G178R G194R G194V	K522E K522Q	R74W;R1070W;D1270	T351S;R851L†
A872E A1006E	G213E	K951E K1060T	N	T388M
A1025D A1067P	G213E;R668C†	L15P	†	T465I T501A
A1067T A1067V	G213V	L15P;L1253F†	†	T582S T908N
A1081V A1087P	G226R G239R G253R	L32P	R74W;S945L†	T990I T1036N*
A1319E A1374D	G314E G314R G424S	L88S	R74W;V201M†	T1057R T1086A
A1466S C225R C491R	G437D G461R G461V	L102R;F1016S†	R74W;V201M;D1270N	T1086I T1246I
C590Y C866Y	G463V G480C G480D	L137P	†	T1299I T1299K
c.1367_1369dupTTG	G480S G500D G545R	L159S L165S	R74W;V201M;L997F†	V11I V93D
D58H	G551A G551D*	L167R L206W*†	R75L	V201M V232A
D58V D110E D110H	G551R G551S	L210P L293P	R75Q;L1065P†	V232D V317A
D110N D192G D192N	G576A;R668C†	L327P L333F	R75Q;N1088D†	V322M V392G
D373N D426N D443Y	G576A;S1359Y†	L333H L346P	R75Q;S549N† R117C†	V456A V456F
D443Y;G576A;R668C	G622D	L441P L453S	R117C;G576A;R668C†	V520I
† D529G	G622V G628A G628R	L467F L558F	R117G	V562I;A1006E†
D565G D567N D579G	G85E*† G930E G970D	L619S L633P	R117H* R117L	V562L
D614G D651H D651N	G970S G970V	L636P L927P	R117L;L997F† R117P	V591A V603F
D806G	G1047D G1047R	L967F;L1096R†	R248K R258G R297Q	V920L V920M
	G1061R G1069R	L973F	R334L R334Q R334W	V1008D
		L1011S L1065R	R347H* R347L R347P	V1010D
		L1077P*†	R352Q R352W R516S	V1153E
		L1227S L1324P	R553Q R555G R600S	V1240G
		L1335P L1388P	R709Q R751L R792G	V1293G V1293I
		L1480P	R792Q	V1415F W202C
		M150K M150R		W361R W496R
				W1098C
				W1282G
				W1282R

D924N D979A D979V	G1123R	G1173S	M152L M152V	R810G R851L R933G	Y89C Y109H
D985H D985Y D993A	G1237V	G1244E	M265R M348K	R1048G R1066C	Y109N Y122C
D993G D993Y	G1244R	G1247R	M394L M469V	R1066G R1066H ^{*†}	Y161C Y161D
D1152A D1152H ^{*†}	G1249E	G1249R	M498I M952I	R1070P R1070Q	Y161S Y301C
D1270N [*] D1270Y	G1265V	G1298V	M952T M961L	R1070W R1162Q	Y563N Y913S
D1312G D1377H	G1349D		M1101K ^{*†}	R1239S R1283G	Y919C Y1014C
D1445N E56K E60K	G149R;G576A;R668C		M1137R	R1283M R1283S	Y1032C
E92K E116K E116Q	‡ H139L		M1137V	R1438W S13F S13P	Y1032N
E193K	H139R H146R H199Q		M1210K N186K	S18I S18N	Y1073C
	H199Y H609L H620P		N187K N396Y		Y1092H
			N418S		Y1381H

Hay personas con FQ que presentan dos mutaciones raras en el gen *CFTR* que no son *F508del* no enumeradas en la Tabla 6. Siempre que no presenten dos mutaciones de clase I (nulas) (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR) (ver sección 4.1), pueden responder al tratamiento. En estos casos, se puede considerar el uso de ivacaftor/ tezacaftor/alexacaftor cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión médica.

El diagnóstico individual de la FQ se debe basar en las guías diagnósticas y en el criterio clínico, ya que existe una variabilidad considerable en el fenotipo de los pacientes que presentan el mismo genotipo.

* Mutaciones respaldadas por datos clínicos.

† Mutaciones respaldadas por datos del mundo real en ≥ 5 pacientes.

‡ Mutaciones complejas/compuestas en las que un único alelo del gen *CFTR* presenta múltiples mutaciones; estas existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo.

Las mutaciones no citadas se incluyen en función del ensayo FRT, en el que una respuesta positiva es indicativa de una respuesta clínica.

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.

Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor

En el estudio 661-106 (pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*), la diferencia del tratamiento entre ivacaftor en combinación con tezacaftor/ivacaftor y placebo en el cambio absoluto medio desde el valor basal del cloruro en el sudor hasta la semana 24 fue de $-10,1$ mmol/l (IC del 95 %: $-11,4$; $-8,8$).

En el estudio 661-108 (pacientes heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación asociada a la actividad residual de CFTR), la diferencia del tratamiento en el cambio absoluto medio desde el valor basal del cloruro en el sudor hasta la semana 8 fue de $-9,5$ mmol/l (IC del 95 %: $-11,7$; $-7,3$) entre tezacaftor/ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor y placebo, y $-4,5$ mmol/l (IC del 95 %: $-6,7$; $-2,3$) entre ivacaftor y placebo.

En el estudio 661-115 (pacientes de 6 a menos de 12 años homocigóticos o heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación asociada a la actividad residual de CFTR), el cambio absoluto medio dentro del grupo de tratamiento en el cloruro del sudor desde el valor basal hasta la semana 8 fue de $-12,3$ mmol/l (IC del 95 %: $-15,3$; $-9,3$ en el grupo de tezacaftor/ivacaftor).

Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

En el estudio 445-102 (pacientes con una mutación *F508del* en un alelo y una mutación en el segundo alelo que da lugar a una falta de producción de una proteína CFTR o una proteína CFTR que no transporta cloruro y no responde a ivacaftor ni a tezacaftor/ivacaftor [mutación de función mínima] *in vitro*), la diferencia del tratamiento de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en comparación con el placebo en el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de $-41,8$ mmol/l (IC del 95 %: $-44,4$; $-39,3$).

En el estudio 445-103 (pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*), la diferencia del tratamiento de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en comparación con tezacaftor/ivacaftor en el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal en la semana 4 fue de $-45,1$ mmol/l (IC del 95 %: $-50,1$; $-40,1$).

En el estudio 445-104 (pacientes heterocigóticos para la mutación *F508del* con una mutación en el segundo alelo y un defecto de apertura del canal o actividad residual de CFTR), la diferencia del tratamiento de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en comparación con el grupo de control (el grupo de ivacaftor en monoterapia o el grupo de tezacaftor/ivacaftor en combinación con ivacaftor) en el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 8 fue de $-23,1$ mmol/l (IC del 95 %: $-26,1$; $-20,1$).

En el estudio 445-106 (pacientes de 6 a menos de 12 años homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de función mínima), el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal ($n = 62$) hasta la semana 24 ($n = 60$) fue de $-60,9$ mmol/l (IC del 95 %: $-63,7$; $-58,2$)*. El cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 12 ($n = 59$) fue de $-58,6$ mmol/l (IC del 95 %: $-61,1$; $-56,1$).

*No todos los participantes incluidos en los análisis tenían datos disponibles para todas las visitas de seguimiento, especialmente a partir de la semana 16. La recogida de datos en la semana 24 se vio dificultada por la pandemia de COVID-19. Los datos de la semana 12 se vieron menos afectados por la pandemia.

En el estudio 445-116 (pacientes de 6 a menos de 12 años heterocigóticos para la mutación *F508del* y una mutación de función mínima), la media de mínimos cuadrados de la diferencia entre tratamientos para el grupo de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en combinación con ivacaftor frente a placebo para el cambio absoluto en el cloruro del sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de $-51,2$ mmol/l (IC del 95 %:

–55,3; –47,1).

En el estudio 445-124 (pacientes a partir de 6 años de edad con una mutación apta no *F508del* en *CFTR* que responde a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 en comparación con placebo fue de –28,3 mmol/l (IC del 95 %: –32,1; –24,5 mmol/l; $p < 0,0001$).

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 $VEF_1 \geq 40$ % 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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 (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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes con un valor basal de VEF_1 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 7.

Tabla 7: 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 <i>p</i>	Diferencia del tratamiento ^a (IC del 95 %)	Valor <i>p</i>
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 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
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 8. 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 8: 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		IMC (kg/m ²)	Puntuación (puntos) en el CFQ-R dominio respiratorio
hasta la semana 8		a la semana 8	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

G1244E (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
G1349D (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
G178R (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
G551S (2)	-68 [†]	3 [†]
G970R [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
S1251N (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
S1255P (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
S549N (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
S549R (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, 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 9 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 9: 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).

Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor o con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor en pacientes con FQ a partir de 12 años de edad en dos estudios clínicos: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 24 semanas de duración realizado en 504 pacientes homocigóticos para la mutación *F508del* (estudio 661-106) y un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con ivacaftor, de 2 periodos y 3 tratamientos y de 8 semanas de duración realizado en 244 pacientes heterocigóticos para la mutación *F508del* con una segunda mutación asociada a actividad residual de CFTR (estudio 661-108). Asimismo, se evaluó la seguridad y la eficacia a largo plazo del esquema combinado en ambas poblaciones de pacientes en un estudio de extensión a largo plazo, abierto, de continuación y de 96 semanas de duración (estudio 661-110).

Consultar la Ficha técnica de tezacaftor/ivacaftor para más información.

Se demostraron la eficacia y la seguridad de ivacaftor en un esquema combinado con los comprimidos de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en pacientes a partir de 12 años de edad en tres estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (pacientes heterocigóticos para la mutación *F508del* con una mutación de función mínima en el segundo alelo, n = 403) y controlados con tratamiento activo (pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*, n = 107, o heterocigóticos para la mutación *F508del* con una mutación de apertura del canal o de actividad residual de CFTR en el segundo alelo, n = 258) y de 24 (estudio 445-102), 4 (estudio 445-103) y 8 semanas (estudio 445-104) de duración, respectivamente. Los pacientes de todos los estudios fueron elegibles para pasar a estudios de extensión abierta a largo plazo (estudio 445-105 o estudio 445-110).

Se demostraron la eficacia y la seguridad de ivacaftor en un esquema combinado con los comprimidos de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en pacientes a partir de 6 años de edad con mutaciones no *F508del* en *CFTR* que responden a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (n = 307) y en un estudio retrospectivo observacional (CFD-016; n = 422) de resultados clínicos en el mundo real.

Consultar la Ficha técnica de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor para más información.

Población pediátrica

Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor

Se evaluaron la eficacia y la seguridad en pacientes de 6 a menos de 12 años (edad media de 8,6 años) en un estudio de fase 3, doble ciego, de 8 semanas de duración (estudio 661-115) con 67 pacientes que fueron aleatorizados en una proporción 4:1 a ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor o a un

grupo enmascarado. Cuarenta y dos pacientes eran homocigóticos para la mutación *F508del* (F/F) y 12 eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación asociada a la actividad residual de CFTR (F/RF). Los pacientes fueron elegibles para pasar a un estudio de extensión abierta de 96 semanas de duración (estudio 661-116 parte A). Consultar el Resumen de las Características del Producto de tezacaftor/ivacaftor para más información.

Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Se evaluaron la farmacocinética y la seguridad en pacientes de 6 a menos de 12 años (n = 66) y en pacientes de 2 a menos de 6 años (n = 75) con al menos una mutación *F508del* en dos estudios abiertos de 24 semanas de duración (estudio 445-106 y estudio 445-116). Consultar la Ficha técnica de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor para más información.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene ivacaftor en uno o más grupos de la población pediátrica en fibrosis quística (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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 $C_{\text{máx}}$ fue de 10,60 (5,26) $\mu\text{g h/ml}$ y de 0,768 (0,233) $\mu\text{g/ml}$, 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 eleacaftor, 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.

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 eleacaftor 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 [$\pm$ DE] de 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), pero el $\text{AUC}_{0-\infty}$ de ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media [$\pm$ 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_{min} 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 10 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 10: EXPOSICIÓN MEDIA (DE) A IVACAFITOR POR GRUPO DE EDAD

Grupo de edad	Dosis	C _{min, 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)
Grupo de edad	Dosis	C _{min, ee} (µg/ml)	AUC _{0-12 h, ee} (µg·h/ml)
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 4 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

Laurilsulfato de sodio
Succinato acetato de hipromelosa
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica

Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Poli(alcohol vinílico)
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol
Talco
Carmín de índigo (E 132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PCTFE//aluminio

Pefalpov 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:

- Caja con estuches de blísteres y caja de blísteres que contiene 28 comprimidos recubiertos con película.

Pefalpov 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:

- Caja de blíster que contiene 1 comprimido recubierto con película.
- Caja con estuches de blísteres y caja de blísteres que contiene 28 comprimidos recubiertos con película.
- Caja con estuches de blísteres y caja de blísteres que contiene 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

PharmaPath S.A.
28is Oktovriou 1,
Agia Varvara, 12351,
Grecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pefalpov 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.512
Pefalpov 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.511

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

Agosto 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)