

PUNTOS DESTACADOS DE LA FICHA TÉCNICA

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar KALYDECO de manera segura y efectiva. Consulte la FICHA TÉCNICA completa de KALYDECO.

Comprimidos de KALYDECO® (ivacaftor) para uso oral
Gránulos de KALYDECO® (ivacaftor) para uso oral Aprobación inicial en los EE. UU.: 2012

-----PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES-----

- Indicaciones y uso (1) 04/2019
- Posología y forma de administración (2) 04/2019

-----INDICACIONES Y USO-----

KALYDECO es un potenciador de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de los 6 meses de edad que presentan una mutación en el gen *CFTR* que responde a ivacaftor según datos de ensayos clínicos y/o in vitro. (12.1, 14)

En caso de desconocerse el genotipo de un paciente, debe efectuarse un análisis mutacional de la FQ autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) para detectar la presencia de una mutación en el gen *CFTR* y, posteriormente, debe verificarse el resultado con una secuenciación bidireccional, según lo recomiendan las instrucciones de uso correspondientes al análisis mutacional. (1)

-----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

- Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o más: un comprimido de 150 mg que debe tomarse de forma oral cada 12 horas con alimentos con contenido graso. (2.2, 12.3)
- Pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 6 años de edad, que pesen de 5 kg a menos de 7 kg: un sobre de 25 mg mezclado con 1 cucharadita (5 ml) de líquido o alimentos blandos, que debe tomarse de forma oral cada 12 horas con alimentos con contenido graso. (2.3, 12.3)
- Pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 6 años de edad, que pesen de 7 kg a menos de 14 kg: un sobre de 50 mg mezclado con 1 cucharadita (5 ml) de líquido o alimentos blandos, que debe tomarse de forma oral cada 12 horas con alimentos con contenido graso. (2.3, 12.3)
- Pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 6 años de edad, que pesen 14 kg o más: un sobre de 75 mg mezclado con 1 cucharadita (5 ml) de líquido o alimentos blandos, que debe tomarse de forma oral cada 12 horas con alimentos con contenido graso. (2.3, 12.3)
- Pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad: no se recomienda. (2.4, 8.4)
- Reduzca la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. (2.5, 8.6, 12.3)
- Reduzca la dosis cuando se administre de forma conjunta con medicamentos que son inhibidores moderados o fuertes de CYP3A. (2.6, 7.1, 12.3)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

- Comprimidos: 150 mg (3)
- Gránulos para uso oral: sobres con dosis unitaria de 25 mg, 50 mg y 75 mg (3)

FICHA TÉCNICA COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información general sobre la dosis
- 2.2 Información sobre la dosis en adultos y niños a partir de los 6 años de edad
- 2.3 Información sobre la dosis en pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 6 años de edad
- 2.4 Información sobre la dosis en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad
- 2.5 Ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática
- 2.6 Ajuste de la dosis para pacientes que reciben medicamentos que son inhibidores de CYP3A

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Elevaciones de los niveles de transaminasas (ALT o AST)
- 5.2 Uso concomitante con inductores de CYP3A
- 5.3 Cataratas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Inhibidores de CYP3A
- 7.2 Inductores de CYP3A
- 7.3 Ciprofloxacina
- 7.4 Sustratos de CYP3A y/o gp-P

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Ninguna (4).

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Niveles elevados de transaminasas (ALT o AST): Se deben evaluar los niveles de transaminasas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con KALYDECO, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, luego, anualmente. En pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas, debe considerarse controlar con mayor frecuencia las pruebas de la función hepática. Los pacientes que desarrollan un aumento en los niveles de transaminasas deben ser controlados cuidadosamente hasta que se resuelvan las anomalías. Se debe interrumpir la dosis en pacientes cuyos valores de ALT o AST sean superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN). Luego de la resolución de los niveles elevados de transaminasas, considere los beneficios y los riesgos de reanudar la administración de la dosis de KALYDECO. (5.1, 6)
- Uso con inductores de CYP3A: El uso concomitante con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) disminuye sustancialmente la exposición al ivacaftor, lo que puede reducir su eficacia. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta. (5.2, 7.2, 12.3)
- Cataratas: Se han informado casos de cataratas/opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos tratados con KALYDECO. Se recomiendan exámenes de referencia y de seguimiento en los pacientes pediátricos que comiencen el tratamiento con KALYDECO. (5.3)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones farmacológicas adversas más comunes a KALYDECO (que ocurren en $\geq 8\%$ de los pacientes con FQ que presentan una mutación *G551D* en el gen *CFTR*) fueron dolor de cabeza, dolor bucofaringeo, infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, dolor abdominal, nasofaringitis, diarrea, erupción, náuseas y mareos. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Vertex Pharmaceuticals Incorporated llamando al 1-877-634-8789 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS-----

Inhibidores de CYP3A: Reduzca la dosis de KALYDECO a un comprimido o un sobre de gránulos dos veces por semana cuando se administre conjuntamente con inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., ketoconazol). Reduzca la dosis de KALYDECO a un comprimido o un sobre de gránulos una vez por día cuando se administre conjuntamente con inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol). Evite los alimentos que contengan pomelo (toronja) o naranjas de Sevilla. (7.1, 12.3)

Consulte la Sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y etiquetamiento de pacientes aprobado por la FDA.

Revisado: 04/2019

8.7 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIFICACIÓN

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Ensayos en pacientes con FQ que presentan una mutación *G551D* en el gen *CFTR*
- 14.2 Ensayo en pacientes con una mutación *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en el gen *CFTR*
- 14.3 Ensayo en pacientes con FQ que presentan una mutación *R117H* en el gen *CFTR*
- 14.4 Ensayo en pacientes con FQ heterocigótica para la mutación del *F508del* y una segunda mutación que se prevé responda a ivacaftor
- 14.5 Ensayo en pacientes homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*

16 CÓMO SE PRESENTA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Elevaciones de los niveles de transaminasas (ALT o AST) y control Interacciones medicamentosas con inductores e inhibidores de CYP3A Uso en pacientes con insuficiencia hepática Administración Cataratas

*Las secciones o subsecciones omitidas de la FICHA TÉCNICA completa no se enumeran.

FICHA TÉCNICA COMPLETA**1 INDICACIONES Y USO**

KALYDECO es un potenciador de la proteína reguladora de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística (CFTR) indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de los 6 meses de edad que presentan una mutación en el gen *CFTR* que responde a la potenciación de ivacaftor según datos de ensayos clínicos y/o in vitro [ver *Farmacología clínica (12.1)* y *Estudios clínicos (14)*].

En caso de desconocerse el genotipo de un paciente, debe efectuarse un análisis mutacional de la FQ autorizado por la FDA para detectar la presencia de una mutación en el gen *CFTR* y, posteriormente, debe verificarse el resultado con una secuenciación bidireccional, según lo recomienden las instrucciones de uso correspondientes al análisis mutacional.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Información general sobre la dosis**

KALYDECO debe tomarse con alimentos con contenido graso. Algunos ejemplos incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza con queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso y yogur), entre otros. [ver *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

2.2 Información sobre la dosis en adultos y niños a partir de los 6 años de edad

La dosis recomendada de KALYDECO, tanto para pacientes adultos como para pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad, consiste en un comprimido de 150 mg que debe tomarse de forma oral cada 12 horas (dosis diaria total de 300 mg) con alimentos con contenido graso [ver *Posología y forma de administración (2.1)*].

2.3 Información sobre la dosis en pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 6 años de edad

La dosis recomendada de KALYDECO (gránulos para uso oral) para pacientes de 6 meses a menos de 6 años de edad se basa en el peso, según lo indicado en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de KALYDECO gránulos para uso oral por peso corporal en pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 6 años de edad		
Peso corporal (kg)	Dosis de KALYDECO	Dosis diaria total
5 kg a menos de 7 kg	Un sobre de 25 mg cada 12 horas	50 mg/día
7 kg a menos de 14 kg	Un sobre de 50 mg cada 12 horas	100 mg/día
14 kg o más	Un sobre de 75 mg cada 12 horas	150 mg/día

Todo el contenido de cada sobre de gránulos para uso oral debe mezclarse con una cucharadita (5 ml) de líquido o alimentos blandos adecuados para la edad, que deben ingerirse en su totalidad. El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Una vez mezclado, el producto ha demostrado ser estable durante una hora, y, por lo tanto, debe consumirse durante este período. Algunos ejemplos de líquidos o alimentos blandos pueden incluir puré de frutas o verduras, yogur, puré de manzana, agua, leche materna, leche de fórmula para lactantes, leche o jugo. Cada dosis debe administrarse justo antes o justo después de los alimentos con contenido graso [ver *Posología y forma de administración (2.1)*].

2.4 Información sobre la dosis en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad

No se ha establecido una dosis segura y eficaz de KALYDECO para pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. No se recomienda el uso de KALYDECO (gránulos para uso oral) en niños menores de 6 meses de edad.

2.5 Ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática

La dosis de KALYDECO debe reducirse a un comprimido o un sobre de gránulos para uso oral una vez por día en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). KALYDECO debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), a una dosis de un comprimido o un sobre de gránulos para uso oral una vez por día o con una frecuencia menor [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)*, *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

2.6 Ajuste de la dosis para pacientes que reciben medicamentos que son inhibidores de CYP3A

Cuando KALYDECO se administre conjuntamente con inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., ketoconazol), la dosis debe reducirse a un comprimido o un sobre de gránulos para uso oral dos veces por semana. La dosis de KALYDECO debe reducirse a un comprimido o un sobre de gránulos una vez por día cuando se administre conjuntamente con inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol). Se deben evitar los alimentos que contengan pomelo (toronja) o naranjas de Sevilla [ver *Interacciones medicamentosas (7.1)*, *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 150 mg; comprimidos de color celeste, recubiertos con una película y con forma de cápsula, que contienen 150 mg de ivacaftor. Cada comprimido presenta un lado impreso con la inscripción "V 150" y el otro lado liso.

Gránulos para uso oral: sobres con dosis unitaria, que contienen 25 mg, 50 mg o 75 mg por sobre; gránulos pequeños de color blanco a blancuzco, envasados en sobres con dosis unitaria.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Elevaciones de los niveles de transaminasas (ALT o AST)**

Se han informado casos de niveles elevados de transaminasas en pacientes con FQ tratados con KALYDECO. Se recomienda evaluar los niveles de ALT y AST antes de iniciar el tratamiento con KALYDECO, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, luego, anualmente. En pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas, se debe considerar controlar con más frecuencia las pruebas de función hepática. Los pacientes que desarrollan un aumento en los niveles de transaminasas deben ser controlados cuidadosamente hasta que se resuelvan las anomalías. Se debe interrumpir la dosis en pacientes cuyos valores de ALT o AST sean superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN). Luego de que se solucionen los niveles elevados de transaminasas, considere los beneficios y los riesgos de reiniciar la dosis de KALYDECO [ver *Reacciones adversas (6)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

5.2 Uso concomitante con inductores de CYP3A

El uso de KALYDECO con inductores fuertes de CYP3A, como la rifampicina, disminuye sustancialmente la exposición al ivacaftor, lo cual puede reducir la eficacia terapéutica de KALYDECO. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de KALYDECO con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) [ver *Interacciones medicamentosas (7.2)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

5.3 Cataratas

Se informaron opacidades del cristalino no congénitas/cataratas en pacientes pediátricos que fueron tratados con KALYDECO. Si bien en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (como el uso de corticosteroides y/o exposición a radiación), no puede excluirse un posible riesgo atribuible a KALYDECO. Se recomiendan exámenes oftalmológicos de referencia y de seguimiento en pacientes pediátricos que comiencen el tratamiento con KALYDECO.

6 REACCIONES ADVERSAS

La siguiente reacción adversa se trata con mayor profundidad en otras secciones de este prospecto:

- Niveles elevados de transaminasas [consulte la sección *Advertencias y precauciones (5.1)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento, y puede que no reflejen las tasas que se observan en la práctica clínica.

El perfil de seguridad general de KALYDECO se basa en los datos combinados obtenidos de tres ensayos clínicos controlados con placebo realizados en 353 pacientes a partir de los 6 años de edad con FQ que tenían una mutación *G551D* en el gen *CFTR* (ensayos 1 y 2) o que eran homocigotos para la mutación *F508del* (ensayo 3). Además, se han realizado los siguientes ensayos clínicos [ver *Farmacología clínica (12)* y *Estudios clínicos (14)*]:

- Un ensayo con diseño cruzado de 8 semanas de duración (ensayo 4) en el que participaron 39 pacientes de 6 a 57 años de edad con una mutación *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en el gen *CFTR*.
- Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas de duración (ensayo 5) en el que participaron 69 pacientes de 6 a 68 años de edad con una mutación *R117H* en el gen *CFTR*.
- Un ensayo abierto de 24 semanas de duración (ensayo 6) en el que participaron 34 pacientes de 2 a menos de 6 años de edad. Los pacientes que reunían los requisitos para el ensayo 6 eran los que presentaban la mutación *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en el gen *CFTR*. De los 34 pacientes inscritos, 32 tenían la mutación *G551D* y 2 tenían la mutación *S549N*.
- Un ensayo de diseño cruzado de 8 semanas de duración (ensayo 7) en el que participaron pacientes de 12 a 72 años de edad que eran heterocigóticos para la mutación del *F508del* y presentaban una segunda mutación del *CFTR* que se preveía que respondería a ivacaftor. Se aleatorizó un total de 156 pacientes para que recibieran KALYDECO.
- Una cohorte de 19 pacientes de 12 meses a menos de 24 meses y una cohorte de 11 pacientes de 6 meses a menos de 12 meses en un ensayo clínico abierto de 24 semanas de duración realizado en pacientes con FQ de menos de 24 meses (ensayo 8).

De los 353 pacientes incluidos en los análisis combinados de pacientes con FQ que tenían una mutación *G551D* o que eran homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*, el 50 % de los pacientes era de sexo femenino y el 97 % era de raza caucásica; 221 recibieron KALYDECO y 132 recibieron placebo durante 16 a 48 semanas.

La proporción de pacientes que interrumpieron el uso del medicamento del estudio antes de tiempo debido a reacciones adversas fue del 2 % para los pacientes tratados con KALYDECO y del 5 % para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas graves, ya sea que los investigadores las consideraran relacionadas o no con el medicamento, que ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con KALYDECO, incluyen dolor abdominal, aumento de las enzimas hepáticas e hipoglucemia.

Las reacciones adversas más frecuentes en los 221 pacientes tratados con KALYDECO fueron dolor de cabeza (17 %), infección del tracto respiratorio superior (16 %), congestión nasal (16 %), náuseas (10 %), erupción (10 %), rinitis (6 %), mareos (5 %), artralgia (5 %) y presencia de bacterias en el esputo (5 %).

La incidencia de reacciones adversas indicada a continuación se basa en dos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de 48 semanas de duración (ensayos 1 y 2), realizados en un total de 213 pacientes con FQ de 6 a 53 años de edad que presentan una mutación *G551D* en el gen *CFTR* y que recibieron tratamiento con KALYDECO en dosis de 150 mg administrados por vía oral o placebo dos veces por día. La Tabla 2 muestra las reacciones adversas producidas en ≥ 8 % de los pacientes con FQ tratados con KALYDECO que presentaban una mutación *G551D* en el gen *CFTR* que también ocurrieron con una tasa más alta que en los pacientes tratados con placebo en los dos ensayos doble ciego controlados con placebo.

Tabla 2: Incidencia de reacciones farmacológicas adversas en ≥ 8 % de los pacientes tratados con KALYDECO que presentaban una mutación G551D en el gen CFTR y que se produjeron con una incidencia mayor que con el placebo en 2 ensayos clínicos de fase 3, controlados con placebo, de 48 semanas de duración		
Reacciones adversas (término preferido)	Incidencia: Ensayos de 48 semanas de duración combinados	
	KALYDECO	Placebo
	N=109 n (%)	N=104 n (%)
Dolor de cabeza	26 (24)	17 (16)
Dolor bucofaríngeo	24 (22)	19 (18)
Infección del tracto respiratorio superior	24 (22)	14 (14)
Congestión nasal	22 (20)	16 (15)
Dolor abdominal	17 (16)	13 (13)
Nasofaringitis	16 (15)	12 (12)
Diarrea	14 (13)	10 (10)
Erupción	14 (13)	7 (7)
Náuseas	13 (12)	11 (11)
Mareos	10 (9)	1 (1)

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de 48 semanas de duración que se produjeron en el grupo de KALYDECO con una frecuencia del 4 al 7 % cuyas tasas superaron las del grupo de placebo incluyen:

Infecciones e infestaciones: rinitis

Investigaciones: aumento de la aspartato aminotransferasa, presencia de bacterias en el esputo, aumento de la glucemia, aumento de las enzimas hepáticas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dolor pectoral musculoesquelético, mialgia

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza por sinusitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: eritema faríngeo, dolor pleurítico, congestión de los senos paranasales, sibilancia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: acné

El perfil de seguridad de los pacientes con FQ inscritos en los otros ensayos clínicos (ensayos 3 a 8) fue similar al perfil observado en los ensayos controlados con placebo de 48 semanas de duración (ensayos 1 y 2).

Anormalidades de laboratorio

Niveles elevados de transaminasas: En los ensayos 1, 2 y 3, la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) >8 , >5 o >3 veces el ULN fue del 2 %, 2 % y 6 % en los pacientes tratados con KALYDECO, y del 2 %, 2 % y 8 % en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Dos pacientes (2 %) tratados con placebo y 1 paciente (0.5 %) tratado con KALYDECO suspendieron el tratamiento de modo permanente a causa de los niveles elevados de transaminasas, cuyos valores eran todos >8 veces del ULN. Se informó que dos pacientes tratados con KALYDECO presentaron reacciones adversas graves de los niveles elevados de transaminasas hepáticas, en comparación con ningún caso informado entre los pacientes tratados con placebo. Los niveles elevados de transaminasas fueron más frecuentes en los pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Durante el ensayo clínico abierto de 24 semanas de duración, en el que participaron 34 pacientes de 2 a menos de 6 años de edad (ensayo 6) que recibieron 50 mg (menos de 14 kg) o 75 mg (14 kg o más) de gránulos de ivacaftor dos veces por día, la incidencia de pacientes con niveles elevados de transaminasas (ALT o AST) >3 veces del ULN fue del 14.7 % (5/34). Los 5 pacientes tenían niveles máximos de ALT o AST >8 veces del ULN, que regresaron a los niveles de referencia luego de interrumpir la dosis de KALYDECO. Los niveles elevados de transaminasas fueron más frecuentes en los pacientes que presentaban niveles anormales de transaminasas en el punto de referencia. Se interrumpió el tratamiento con KALYDECO de forma permanente en un paciente [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Durante el ensayo clínico abierto de 24 semanas de duración, en el que participaron pacientes de menos de 24 meses (ensayo 8), la incidencia de pacientes que experimentaron niveles elevados de transaminasas (ALT o AST) >3 , >5 y >8 veces del ULN en la cohorte de pacientes de 12 meses a menos de 24 meses (N = 19) fue del 27.8 % (5/18), 11.1 % (2/18) y 11.1 % (2/18), respectivamente. En la cohorte de pacientes de 6 meses a menos de 12 meses (N = 11), un paciente (9.1 %) presentó niveles elevados de ALT >3 a ≤ 5 veces el ULN. Ningún paciente presentó niveles elevados de bilirrubina total ni discontinuó el tratamiento de ivacaftor debido a niveles elevados de transaminasas en ninguna de las cohortes [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Posibilidad de que otros medicamentos afecten al ivacaftor

7.1 Inhibidores de CYP3A

El ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A. La administración conjunta con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A, aumentó significativamente la exposición al ivacaftor (medida como área bajo la curva [area under the curve, AUC]), que se incrementó 8.5 veces. De acuerdo con las simulaciones de estos resultados, se recomienda reducir la dosis de KALYDECO cuando se administra conjuntamente con inhibidores fuertes de CYP3A, como el ketoconazol, el itraconazol, el posaconazol, el voriconazol, la telitromicina y la claritromicina, de la siguiente manera: en pacientes a partir de los 6 años de edad, reducir la dosis a un comprimido de 150 mg dos veces por semana; en pacientes de 6 meses a menos de 6 años de edad con un peso corporal de 5 kg a menos de 7 kg, reducir la dosis a un sobre de 25 mg de gránulos dos veces por semana; en pacientes de 6 meses a menos de 6 años de edad con un peso corporal de 7 kg a menos de 14 kg, reducir la dosis a un sobre de 50 mg de gránulos dos veces por semana; y en pacientes de 6 meses a menos de 6 años de edad con un peso corporal de 14 kg o más, reducir la dosis a un sobre de 75 mg de gránulos dos veces por semana.

La administración conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumentó 3 veces la exposición al ivacaftor. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de KALYDECO en pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados de CYP3A, como el fluconazol y la eritromicina, de la siguiente manera: en pacientes a partir de los 6 años de edad, reducir la dosis a un comprimido de 150 mg una vez por día; en pacientes de 6 meses a menos de 6 años de edad con un peso corporal de 5 kg a menos de 7 kg, reducir la dosis a un sobre de 25 mg de gránulos una vez por día; en pacientes de 6 meses a menos de 6 años de edad con un peso corporal de 7 kg a menos de 14 kg, reducir la dosis a un sobre de 50 mg de gránulos una vez por día; y en pacientes de 6 meses a menos de 6 años de edad con un peso corporal de 14 kg o más, reducir la dosis a un sobre de 75 mg de gránulos una vez por día.

KALYDECO® (ivacaftor) comprimidos y gránulos

La administración conjunta de KALYDECO con jugo de pomelo (toronja), que contiene uno o más componentes que inhiben moderadamente la CYP3A, puede incrementar la exposición al ivacaftor. Por lo tanto, se deben evitar los alimentos que contengan pomelo (toronja) o naranjas de Sevilla durante el tratamiento con KALYDECO [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

7.2 Inductores de CYP3A

La administración conjunta con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A, disminuyó significativamente la exposición al ivacaftor (AUC), que se redujo, aproximadamente, 9 veces. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores fuertes de CYP3A, como la rifampicina, la rifabutina, el fenobarbital, la carbamazepina, la fenitoína y la hierba de San Juan [ver *Advertencias y precauciones (5.2)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

7.3 Ciprofloxacina

La administración conjunta de KALYDECO con ciprofloxacina no tuvo ningún efecto en la exposición al ivacaftor. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis durante la administración concomitante de KALYDECO con ciprofloxacina [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

Posibilidad de que el ivacaftor afecte a otros medicamentos

7.4 Sustratos de CYP3A y/o gp-P

El ivacaftor y su metabolito M1 tienen la capacidad de inhibir la CYP3A y la glicoproteína P (gp-P). La administración conjunta con midazolam oral, un sustrato sensible de CYP3A, aumentó la exposición al midazolam 1.5 veces, lo que concuerda con una inhibición débil de CYP3A ejercida por el ivacaftor. La administración conjunta con digoxina, un sustrato sensible de la gp-P, aumentó 1.3 veces la exposición a la digoxina, lo que concuerda con una inhibición débil de la gp-P ejercida por el ivacaftor. La administración de KALYDECO puede aumentar la exposición sistémica a medicamentos que son sustratos de CYP3A y/o la gp-P, lo cual podría incrementar o prolongar su efecto terapéutico y los eventos adversos. Por lo tanto, se recomienda tener precaución y realizar un control adecuado cuando se administre conjuntamente KALYDECO con sustratos sensibles de CYP3A y/o gp-P, como la digoxina, la ciclosporina y el tacrolimus [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Hay datos limitados e incompletos sobre humanos obtenidos a partir de ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización en relación con el uso de KALYDECO en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de ivacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró efectos teratogénicos o efectos adversos en el desarrollo fetal con dosis que produjeron exposiciones maternas de hasta, aproximadamente, 5 veces (en ratas) y 11 veces (en conejas) la exposición a la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD). No se observaron efectos adversos del desarrollo después de la administración oral de ivacaftor a ratas preñadas desde la organogénesis y a través de la lactancia con dosis que produjeron exposiciones maternas de, aproximadamente, 3 veces las exposiciones a la MRHD, respectivamente (ver *Datos*).

Se desconoce el riesgo de base de las principales anomalías congénitas y de los abortos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de antecedentes de defectos de nacimiento graves es del 2 % al 4 % y de aborto espontáneo es del 15 % al 20 % en embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos sobre animales

En un estudio del desarrollo embrionario en ratas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 17, ivacaftor no demostró efectos teratogénicos y no afectó la supervivencia del feto con exposiciones hasta 5 veces superiores a la MRHD (según la suma de las AUC para ivacaftor y sus metabolitos en dosis maternas de administración oral de hasta 200 mg/kg/día). En un estudio del desarrollo embrionario en conejas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 19, ivacaftor no demostró efectos teratogénicos y no afectó el desarrollo ni la supervivencia del feto con exposiciones hasta 11 veces superiores a la MRHD (según una AUC de ivacaftor en dosis maternas de administración oral de hasta 100 mg/kg/día). En un estudio del desarrollo previo y posterior al nacimiento en ratas preñadas que recibieron dosis desde el día 7 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia, ivacaftor no tuvo efectos en el parto o en el crecimiento ni en el desarrollo de la descendencia con exposiciones de hasta 3 veces la MRHD (según la suma de las AUC para ivacaftor y sus metabolitos en dosis maternas de administración oral de hasta 100 mg/kg/día). Se observó una disminución del peso corporal de los fetos con una dosis tóxica para la madre que produjo exposiciones de 5 veces la MRHD (según la suma de las AUC para ivacaftor y sus metabolitos en una dosis materna de administración oral de hasta 200 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información sobre la presencia de ivacaftor en la leche materna en humanos, los efectos en el bebé lactante o los efectos en la producción de leche. El ivacaftor se elimina a través de la leche de ratas lactantes; sin embargo, debido a diferencias específicas de la especie en la fisiología de la lactancia, los datos sobre la lactancia animal pueden no predecir fidedignamente los niveles en la leche materna en humanos (ver *Datos*). Los beneficios de desarrollo y salud del amamantamiento deben considerarse en conjunto con la necesidad clínica de KALYDECO que tiene la madre y con cualquier efecto adverso posible en el niño lactante que surja de KALYDECO o de la afección subyacente de la madre.

Datos

La eliminación de ivacaftor a través de la leche en el caso de las ratas se demostró después de una única dosis de administración oral (100 mg/kg) de ¹⁴C-ivacaftor administrado a las madres lactantes (hembras) de 9 a 10 días después del parto. Los valores de exposición (AUC_{0-24h}) para ivacaftor en la leche fueron, aproximadamente, 1.5 veces más elevados que los niveles de plasma.

8.4 Uso pediátrico

KALYDECO está indicado para el tratamiento de la FQ en pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años de edad que presentan una mutación en el gen *CFTR* que responde a la potenciación de ivacaftor según datos de ensayos clínicos y/o in vitro [ver *Farmacología clínica (12.1)* y *Estudios clínicos (14)*].

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

- 6 a 17 años de edad con una mutación de *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* o *R117H* en el gen *CFTR* [ver *Reacciones adversas (6)* y *Estudios clínicos (14)*].
- 12 a 17 años de edad que son heterocigóticos para la mutación del *F508del* y tienen una segunda mutación que se prevé responda a ivacaftor [ver *Reacciones adversas (6)* y *Estudios clínicos (14)*].

La eficacia de KALYDECO en pacientes de 2 años a menos de 6 años de edad se extrapoló de pacientes a partir de los 6 años de edad, con el respaldo de los análisis farmacocinéticos poblacionales que mostraban niveles de exposición al medicamento similares en adultos y niños de 2 a menos de 6 años de edad [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. La seguridad de KALYDECO en esta población se obtuvo a partir de un ensayo clínico abierto de 24 semanas de duración en el que participaron 34 pacientes de 2 a menos de 6 años de edad (edad media de 3 años) que recibieron 50 mg o 75 mg de gránulos de ivacaftor dos veces por día

KALYDECO® (ivacaftor) comprimidos y gránulos

(ensayo 6). El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas de este ensayo fueron similares a los de los pacientes a partir de los 6 años de edad. Los niveles elevados de transaminasas fueron más frecuentes en los pacientes que presentaban niveles anormales de transaminasas en el punto de referencia [ver *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

La eficacia de KALYDECO en pacientes de 6 meses a menos de 24 meses de edad se extrapoló de pacientes a partir de los 6 años de edad, con el respaldo de los análisis farmacocinéticos poblacionales que mostraban niveles de exposición al medicamento similares en adultos y niños de 6 meses a menos de 24 meses de edad [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. La seguridad de KALYDECO en esta población se obtuvo a partir de una cohorte de 11 pacientes de 6 meses a menos de 12 meses (edad media de 9.0 meses en el punto de referencia), y una cohorte de 19 pacientes de 12 meses a menos de 24 meses de edad (edad media de 15.2 meses en el punto de referencia), en un estudio clínico abierto de 24 semanas de duración, que recibieron ya sea 25 mg, 50 mg o 75 mg de gránulos de ivacaftor dos veces por día (ensayo 8). El perfil de seguridad de los pacientes de este ensayo es similar al observado en los pacientes a partir de los 2 años de edad.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de KALYDECO en pacientes con FQ menores de 6 meses de edad. No se recomienda el uso de KALYDECO en menores de 6 meses de edad.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

En un estudio de toxicología juvenil en el que ivacaftor se administró a ratas entre los días 7 y 35 después del nacimiento, se observó la presencia de cataratas en todos los niveles de dosis, que variaron de 0.1 a 0.8 veces la MRHD (según la suma de las AUC para ivacaftor y sus metabolitos en dosis de administración oral de 10 a 50 mg/kg/día). Este descubrimiento no ha sido observado en animales de más edad.

8.5 Uso geriátrico

La FQ es mayormente una enfermedad de niños y adultos jóvenes. Los ensayos clínicos de KALYDECO no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes a partir de los 65 años de edad como para determinar si responden de modo diferente que los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se recomienda una dosis reducida de KALYDECO en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) de la siguiente manera: en pacientes a partir de los 6 años de edad, un comprimido de 150 mg una vez por día; en pacientes de 6 meses a menos de 6 años de edad con un peso corporal de 5 kg a menos de 7 kg, un sobre de 25 mg de gránulos una vez por día; en pacientes de 6 meses a menos de 6 años de edad con un peso corporal de 7 kg a menos de 14 kg, un sobre de 50 mg de gránulos una vez por día; y en pacientes de 6 meses a menos de 6 años de edad con un peso corporal de 14 kg o más, un sobre de 75 mg de gránulos una vez por día. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, debe usarse con precaución, con una dosis de un comprimido o un sobre de gránulos, una vez por día o con una frecuencia menor, en pacientes con insuficiencia hepática grave después de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia renal

No se estudió KALYDECO en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave ni en pacientes con enfermedad renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada; sin embargo, se recomienda tener precaución al utilizar KALYDECO en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor o igual a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal.

10 SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis con KALYDECO.

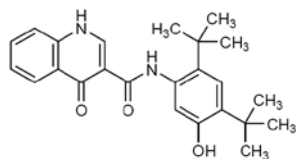
La dosis única más alta utilizada en un estudio clínico fue de 800 mg formulada en solución y no se produjo ningún evento adverso relacionado con el tratamiento.

La dosis repetida más alta fue de 450 mg (formulada en comprimidos) cada 12 horas durante 4.5 días (9 dosis) en un ensayo en el que se evaluó el efecto de KALYDECO en los electrocardiogramas (ECG) de sujetos sanos. Los eventos adversos informados con una incidencia más alta en comparación con el placebo incluyeron mareos y diarrea.

No hay disponible un antídoto específico para la sobredosis con KALYDECO. El tratamiento para la sobredosis con KALYDECO consiste en medidas generales complementarias, que incluyen controlar los signos vitales y observar el estado clínico del paciente.

11 DESCRIPCIÓN

El ingrediente activo de los comprimidos y los gránulos de KALYDECO para uso oral es ivacaftor, un potenciador de la proteína reguladora de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística, que tiene el siguiente nombre químico: *N*-(2,4-di-*tert*-butil-5-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida. Su fórmula molecular es C₂₄H₂₈N₂O₃ y su peso molecular es 392.49. El ivacaftor presenta la siguiente fórmula estructural:



El ivacaftor es un polvo de color blanco a blancuzco que es prácticamente insoluble en agua (<0.05 microgramos/ml).

KALYDECO está disponible en comprimidos de color celeste, con forma de cápsula, recubiertos para administración oral, que contienen 150 mg de ivacaftor. Cada comprimido de KALYDECO contiene 150 mg de ivacaftor y los siguientes excipientes: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento de los comprimidos contiene cera de carnauba, azul FD&C n.º 2, PEG 3350, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio. La tinta de impresión contiene hidróxido de amonio, óxido de hierro negro, propilenglicol y goma laca.

KALYDECO también está disponible en gránulos de color blanco a blancuzco para administración oral (endulzado, pero sin sabor), envasado en un sobre con dosis unitaria, que contiene 25 mg, 50 mg o 75 mg de ivacaftor. Cada sobre con dosis unitaria KALYDECO gránulos para uso oral contiene 25 mg, 50 mg o 75 mg de ivacaftor y los siguientes excipientes: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, manitol, sucralosa y lauril sulfato de sodio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR. La proteína CFTR es un canal de cloruro presente en la superficie de las células epiteliales en múltiples órganos. El ivacaftor facilita el aumento del transporte de cloruro al potenciar la probabilidad de apertura (o activación) de canales de la proteína CFTR, que se encuentra en la superficie de la célula. El nivel general del transporte de cloruro de CFTR mediado por ivacaftor depende de la cantidad de proteína CFTR que haya en la superficie de la célula y de la respuesta que muestre una proteína CFTR particular con mutación a la potenciación de ivacaftor.

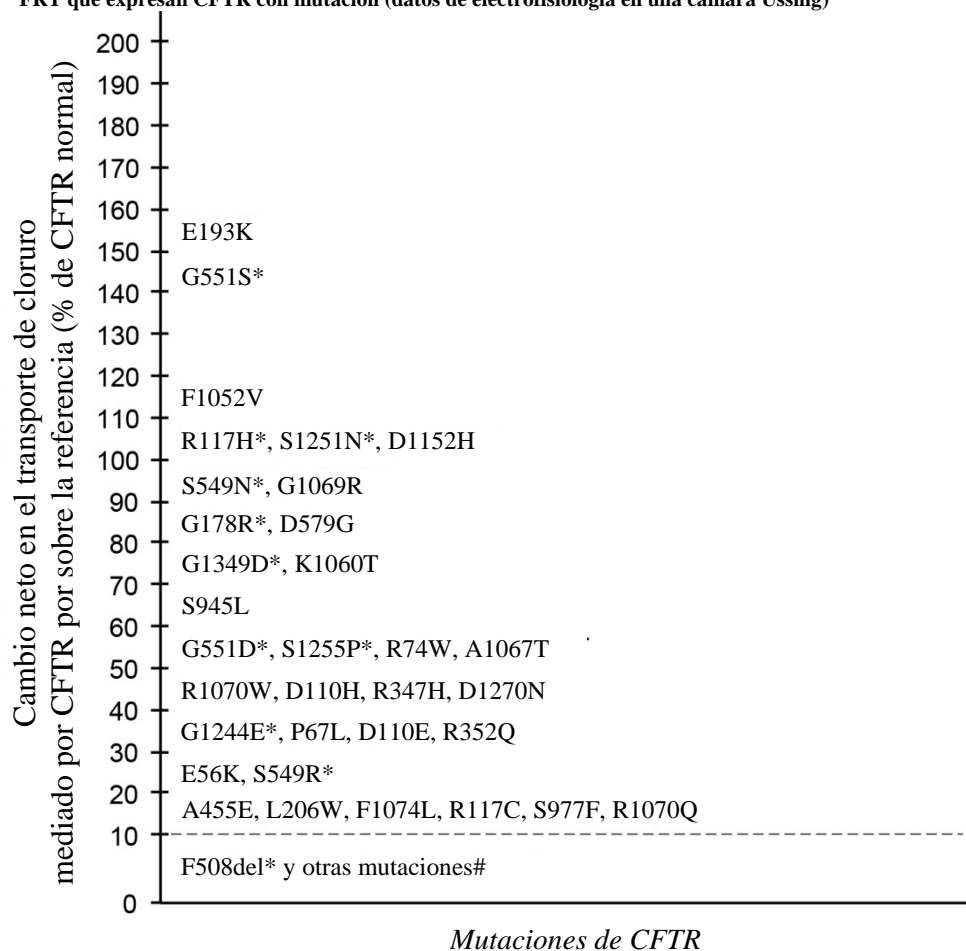
Ensayo de transporte de cloruro de CFTR en células tiroideas de ratas Fisher (FRT) que expresan CFTR con mutación

A fin de evaluar la respuesta al ivacaftor de una proteína CFTR con mutación, el transporte de cloruro total se determinó en estudios de electrofisiología en una cámara Ussing usando un panel de estirpe celular tiroidea de ratas Fisher (Fisher rat thyroid, FRT) transinfectado con mutaciones de *CFTR* individuales. Ivacaftor aumentó el transporte de cloruro en las células FRT que expresan mutaciones de *CFTR*, lo que resulta en que la proteína de CFTR se transporte a la superficie de la célula.

Los datos que se muestran en la Figura 1 son el cambio neto medio (n=3 a 7) sobre la referencia en el transporte de cloruro mediado por CFTR después del agregado de ivacaftor a las células FRT que expresan proteínas CFTR con mutación. El umbral respuesta al cloruro de CFTR in vitro se designó como un aumento neto de, al menos, 10 % de lo normal por sobre la referencia (línea de puntos) porque es predictivo o se espera razonablemente que prediga el beneficio clínico. Las mutaciones con un aumento en el transporte de cloruro de 10 % o más se consideran sensibles. Los pacientes deben tener, al menos, una mutación de *CFTR* que responde a ivacaftor para ser indicada.

Las mutaciones que incluyen *F508del* que no responden a la potenciación de ivacaftor, según el umbral de respuesta al cloruro de CFTR in vitro, se indican en la Figura 1, debajo de la línea de puntos.

Figura 1: Cambio neto por sobre la referencia (% de lo normal) en el transporte de cloruro mediado por CFTR después del agregado de ivacaftor en células FRT que expresan CFTR con mutación (datos de electrofisiología en una cámara Ussing)



* Existen datos clínicos para estas mutaciones [ver Estudios clínicos (14)].

Las mutaciones A46D, G85E, E92K, P205S, R334W, R347P, T338I, S492F, I507del, V520F, A559T, R560S, R560T, A561E, L927P, H1054D, G1061R, L1065P, R1066C, R1066H, R1066M, L1077P, H1085R, M1101K, W1282X, N1303K en el gen CFTR no alcanzan el umbral de cambio en el transporte de cloruro mediado por CFTR de, al menos, 10 % de lo normal por sobre la referencia.

Debe tenerse en cuenta que las mutaciones de empalme no pueden estudiarse en este ensayo de FRT y no se incluyen en la Figura 1. Existe evidencia de eficacia clínica para las mutaciones de empalme no canónico 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G y E831X, y estas se detallan en la Tabla 3 abajo [ver también Estudios clínicos (14.4)]. La mutación G970R causa un defecto de empalme, lo que resulta en la presencia escasa o nula de la proteína CFTR en la superficie de la célula que puede verse potenciada por ivacaftor [ver Estudios clínicos (14.2)].

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

La Tabla 3 enumera las mutaciones que responden a ivacaftor según 1) una respuesta clínica positiva y/o 2) datos in vitro de células FRT que indican que ivacaftor aumenta el transporte de cloruro a, al menos, 10 % por sobre la referencia (% de lo normal).

Tabla 3: Lista de mutaciones del gen CFTR que producen la proteína CFTR y que responden a KALYDECO					
E56K	G178R	S549R	S977F	F1074L	2789+5G→A
P67L	E193K	G551D	F1052V	D1152H	3272-26A→G
R74W	L206W	G551S	K1060T	G1244E	3849+10kbC→T
D110E	R347H	D579G	A1067T	S1251N	
D110H	R352Q	711+3A→G	G1069R	S1255P	
R117C	A455E	E831X	R1070Q	D1270N	
R117H	S549N	S945L	R1070W	G1349D	

12.2 Farmacodinámica

Análisis de cloruro en el sudor

Los cambios en el cloruro sudoral (un biomarcador) generados como respuesta a KALYDECO se evaluaron en siete ensayos clínicos [ver Ensayos clínicos (14)]. En un ensayo clínico de dos partes, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, realizado en pacientes con FQ que tenían una mutación G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N, o S549R en el gen CFTR (ensayo 4), la diferencia del tratamiento en el cambio de la media en el cloruro en el sudor desde el punto de referencia hasta las 8 semanas de tratamiento fue de -49 mmol/l (95 % CI: -57, -41). Los cambios de la media en el cloruro en el sudor

KALYDECO® (ivacaftor) comprimidos y gránulos

observados con las mutaciones para las cuales está indicado el uso de KALYDECO variaron de -51 a -8, mientras que el intervalo para cada sujeto con la mutación *G970R* fue de -1 a -11 mmol/l. En un ensayo clínico abierto en el que participaron 34 pacientes de 2 a menos de 6 años de edad a los que se les administró 50 mg o 75 mg de ivacaftor dos veces por día (ensayo 6), el cambio absoluto medio desde el punto de referencia en el cloruro en el sudor hasta las 24 semanas de tratamiento fue de -45 mmol/l (95 % CI: -53, -38) [ver *Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. En un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 períodos, de 3 tratamientos y de 8 semanas de duración realizado en pacientes con FQ a partir de los 12 años de edad que eran heterocigóticos para la mutación del *F508del* tenían una segunda mutación de *CFTR* que se preveía que respondería a ivacaftor (ensayo 7), la diferencia del tratamiento en el cambio de la media en el cloruro en el sudor desde el punto de referencia del estudio hasta el promedio de la Semana 4 y de la Semana 8 del tratamiento para los pacientes tratados con KALYDECO fue de -4.5 mmol/l (95 % CI: -6.7, -2.3). En un ensayo clínico abierto de 24 semanas de duración realizado en pacientes con FQ de menos de 24 meses de edad que recibieron 25 mg, 50 mg o 75 mg de ivacaftor dos veces por día (ensayo 8), el cambio absoluto medio desde el punto de referencia en el cloruro en el sudor para los pacientes de 12 meses a menos de 24 meses de edad (n=10) fue de -73.5 mmol/l (95 % CI -86.0, -61.0) en la Semana 24, y el cambio absoluto medio desde el punto de referencia en el cloruro en el sudor para los pacientes de 6 meses a menos de 12 meses de edad (n=6) fue de -58.6 mmol/l (95 % CI -75.9, -41.3) en la Semana 24. [ver *Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

No hubo ninguna correlación directa entre la disminución de los niveles de cloruro en el sudor y la mejora en la función pulmonar (FEV₁).

Electrofisiología cardíaca

El efecto de múltiples dosis de 150 mg y 450 mg de ivacaftor dos veces por día en el intervalo QTc se evaluó en un estudio exhaustivo del intervalo QT, aleatorizado, controlado con placebo y compuesto activo (400 mg de moxifloxacina), de cuatro períodos, cruzado, realizado en 72 sujetos sanos. En un estudio con capacidad demostrada para detectar efectos menores, el límite superior del intervalo de confianza unilateral del 95 % para el mayor QTc ajustado según el placebo y corregido según el punto de referencia mediante el método de corrección de Fridericia (QTcF) fue inferior a 10 ms, que es el umbral de preocupación, según los requisitos regulatorios.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética (FC) del ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ.

Luego de una dosis oral única de 150 mg a voluntarios sanos en estado posprandial, las concentraciones plasmáticas máximas (T_{máx.}) se alcanzaron, aproximadamente, al cabo de 4 horas y la media (±DE) para el AUC y la C_{máx.} fueron de 10 600 (5260) ng*h/ml y de 768 (233) ng/ml, respectivamente.

Luego de una dosis cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas de ivacaftor en estado estacionario se alcanzaron entre los días 3 y 5, con una proporción de acumulación que varió de 2.2 a 2.9.

Absorción

La exposición al ivacaftor aumentó, aproximadamente, de 2.5 a 4 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso. Por lo tanto, KALYDECO debe administrarse con alimentos con contenido graso. Los ejemplos de alimentos con contenido graso incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza con queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso y yogur), entre otros. La mediana (intervalo) del T_{máx.} es de, aproximadamente, 4.0 (3.0; 6.0) horas en estado posprandial.

Los gránulos de KALYDECO (2 x 75 mg) tuvieron una biodisponibilidad similar al comprimido de 150 mg cuando se administraron con alimentos con contenido graso en sujetos adultos. El efecto de los alimentos en la absorción del ivacaftor es similar para la formulación en gránulos y la formulación en comprimidos de 150 mg de KALYDECO.

Distribución

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

Luego de la administración oral de 150 mg cada 12 horas durante 7 días a voluntarios sanos en estado posprandial, la media (±DE) para el volumen aparente de distribución fue de 353 (122) L.

Metabolismo

El ivacaftor se metaboliza ampliamente en humanos. Las pruebas in vitro y los estudios clínicos indican que el ivacaftor se metaboliza mayormente por la CYP3A. M1 y M6 son los dos metabolitos principales del ivacaftor en humanos. El M1 tiene, aproximadamente, un sexto de la potencia del ivacaftor y se considera farmacológicamente activo. El M6 tiene una potencia inferior a una cincuentava parte de la potencia del ivacaftor y no se considera farmacológicamente activo.

Eliminación

Luego de la administración oral, la mayor parte del ivacaftor (87.8 %) se elimina en las heces luego de la conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representaron, aproximadamente, el 65 % de la dosis total eliminada, con un 22 % correspondiente al M1 y un 43 % correspondiente al M6. Se observó una excreción urinaria insignificante del ivacaftor en forma de medicamento original inalterado. La vida media terminal aparente fue de, aproximadamente, 12 horas luego de una dosis única. La media de la depuración aparente (CL/F) del ivacaftor fue similar para los sujetos sanos y los pacientes con FQ. La CL/F (DE) para la dosis de 150 mg fue de 17.3 (8.4) l/h en los sujetos sanos.

Poblaciones específicas

Pacientes pediátricos

Las siguientes conclusiones sobre las exposiciones entre los adultos y la población pediátrica se basan en los análisis de farmacocinéticos poblacionales:

Tabla 4: Exposición a ivacaftor por grupo etario, media (DE)		
Grupo etario	Dosis	AUC_{ss} (ng*h/ml)
6 a menos de 12 meses (5 kg a <7 kg) *	25 mg cada 12 horas	5790
6 a menos de 12 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 horas	9250 (3440)
12 a menos de 24 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 horas	9050 (3050)
12 a menos de 24 meses (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 horas	9600 (1800)
2 a menos de 6 años (<14 kg)	50 mg cada 12 horas	10 500 (4260)
2 a menos de 6 años (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 horas	11 300 (3820)
6 a menos de 12 años	150 mg cada 12 horas	20 000 (8330)
12 a menos de 18 años	150 mg cada 12 horas	9240 (3420)
Adultos (≥18 años)	150 mg cada 12 horas	10 700 (4100)
* El valor está basado en los datos de un solo paciente; la desviación estándar no se informó.		

Pacientes con insuficiencia hepática

Los sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh, puntuación de 7 a 9) tenían una C_{máx.} de ivacaftor similar, pero presentaron un incremento, aproximadamente, dos veces mayor en el AUC_{0-∞} del ivacaftor en comparación con los sujetos sanos con características demográficas correspondientes. De acuerdo con las simulaciones de estos resultados, se recomienda una dosis reducida de KALYDECO de un comprimido o un sobre de gránulos una vez por día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) en la farmacocinética del ivacaftor, pero se prevé que el incremento del AUC_{0-∞} del ivacaftor sea inferior al doble. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh, puntuación de 10 a 15) en la farmacocinética del ivacaftor. Se desconoce la magnitud del incremento en la exposición de estos pacientes, pero se prevé que sea sustancialmente más alta que la observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos en que esté previsto que los beneficios superen los riesgos, KALYDECO debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, a una dosis de un comprimido o un sobre de gránulos una vez por día o con una frecuencia menor [ver Posología y forma de administración (2.5) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Pacientes con insuficiencia renal

KALYDECO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (depuración de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) ni en pacientes con enfermedad renal terminal. No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, dado que el ivacaftor y sus metabolitos tienen una eliminación mínima en la orina (en un estudio de FC humana, se recuperó solo el 6.6 % de la radiactividad total en la orina); sin embargo, se recomienda tener precaución cuando se administre KALYDECO a pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

Pacientes de sexo masculino y femenino

Se evaluó el efecto del sexo en la farmacocinética de KALYDECO utilizando la farmacocinética poblacional de los datos obtenidos en los estudios clínicos de KALYDECO. No se necesitan ajustes de dosis según el sexo.

Estudios de interacciones medicamentosas

Se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con KALYDECO y otros medicamentos que es probable se administren conjuntamente o medicamentos comúnmente utilizados como sondeos en estudios de interacciones farmacocinéticas [ver Interacciones medicamentosas (7)].

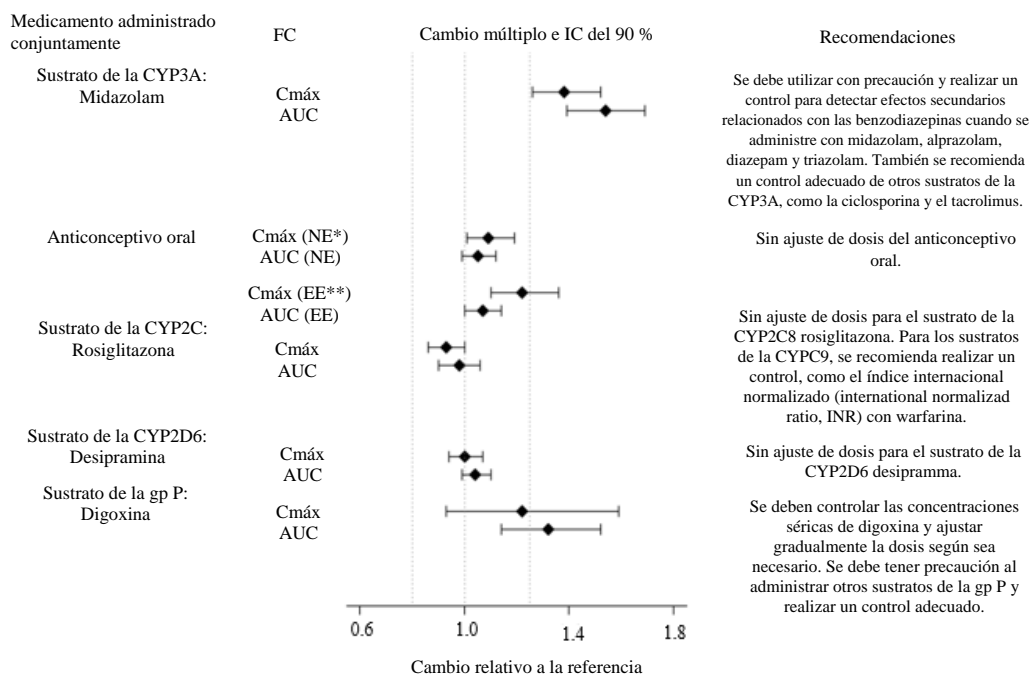
A continuación, se presentan las recomendaciones posológicas basadas en los estudios clínicos o las posibles interacciones medicamentosas con KALYDECO.

Posibilidad de que el ivacaftor afecte a otros medicamentos

En base a resultados in vitro, el ivacaftor y el metabolito M1 tienen la capacidad de inhibir la CYP3A y la gp-P. Los estudios clínicos mostraron que KALYDECO es un inhibidor débil de CYP3A y la gp-P, pero no es un inhibidor de la CYP2C8. Los estudios in vitro sugieren que el ivacaftor y el M1 pueden inhibir la CYP2C9. In vitro, el ivacaftor, el M1 y el M6 no fueron inductores de las isoenzimas del CYP. En la Figura 2, se muestran las recomendaciones posológicas para los medicamentos administrados conjuntamente con KALYDECO.

KALYDECO® (ivacaftor) comprimidos y gránulos

Figura 2: Efecto de KALYDECO en otros medicamentos



Nota: Como referencia, se utilizan los datos obtenidos con los sustratos pero sin administración conjunta de KALYDECO.

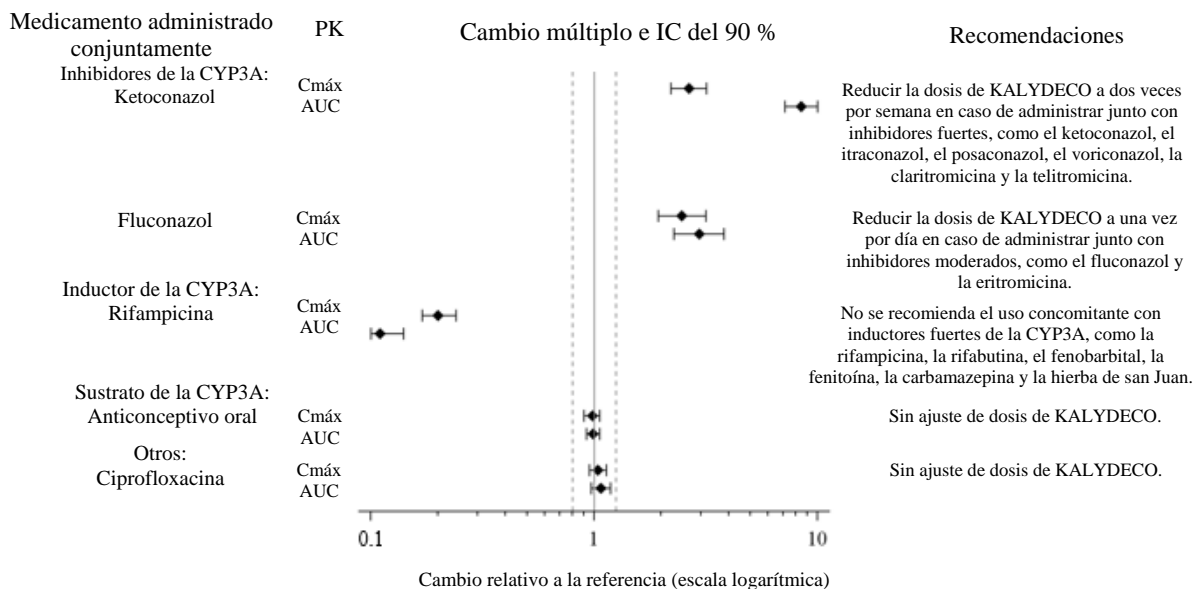
*NE: noretindrona; **EE: etinilestradiol.

Las líneas verticales se encuentran en 0.8, 1.0 y 1.25, respectivamente.

Possibilidad de que otros medicamentos afecten al ivacaftor

Los estudios in vitro demostraron que el ivacaftor y el metabolito M1 eran sustratos de las enzimas CYP3A (es decir, CYP3A4 y CYP3A5). La exposición al ivacaftor se reduce por el uso concomitante de inductores de CYP3A y aumenta por el uso concomitante de inhibidores de CYP3A [ver Posología y forma de administración (2.6) e Interacciones medicamentosas (7)]. En la Figura 3, se muestran las recomendaciones posológicas para la administración conjunta de KALYDECO con otros medicamentos.

Figura 3: Efecto de otros medicamentos en KALYDECO



Nota: Como referencia, se utilizan los datos obtenidos con KALYDECO sin administración conjunta de inductores o inhibidores.

Las líneas verticales se encuentran en 0.8, 1.0 y 1.25, respectivamente.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizaron estudios de dos años de duración en ratones CD-1 y ratas Sprague-Dawley para evaluar el potencial carcinogénico de KALYDECO. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones o ratas tratados con dosis orales de ivacaftor de hasta 200 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente (dosis aproximadamente equivalentes a 1 y 4 veces la MRHD, según la suma de los valores de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos).

El ivacaftor dio negativo para genotoxicidad en los siguientes ensayos: prueba de Ames para mutación génica bacteriana, ensayo de la aberración cromosómica in vitro en células de ovario de hámsteres chinos y prueba de micronúcleos en ratones in vivo.

El ivacaftor afectó los índices de fertilidad y rendimiento reproductivo en ratas machos y hembras con una dosis de 200 mg/kg/día (lo que produjo exposiciones aproximadamente 8 y 5 veces mayores, respectivamente, que la MRHD, según la suma de los valores de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos principales). Se observaron aumentos del diestro prolongado en las hembras tratadas con 200 mg/kg/día. El ivacaftor también aumentó la cantidad de hembras cuyos embriones eran todos inviábiles y disminuyó los cuerpos lúteos, las implantaciones y los embriones viables en las ratas tratadas con 200 mg/kg/día (dosis, aproximadamente, 5 veces mayor que la MRHD, según la suma de los valores de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos principales) al administrar las dosis a las hembras antes de la preñez y durante las primeras etapas de la preñez. Este deterioro de la fertilidad y del rendimiento reproductivo en las ratas machos y hembras tratadas con dosis de 200 mg/kg/día se atribuyó a una toxicidad grave. No se observaron efectos en los índices de fertilidad y rendimiento reproductivo de los machos y las hembras tratados con ≤ 100 mg/kg/día (lo que produjo exposiciones aproximadamente 6 y 3 veces mayores, respectivamente, que la MRHD, según la suma de los valores de las AUC del ivacaftor y sus metabolitos principales).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayos en pacientes con FQ que presentan una mutación G551D en el gen CFTR

Intervalo de la dosis:

La determinación del intervalo de dosis en el programa clínico consistió principalmente en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, cruzado, realizado en 39 pacientes caucásicos adultos (media de la edad: 31 años) con FQ cuyo FEV₁ era ≥ 40 % del valor previsto. Veinte pacientes con una mediana de FEV₁ previsto en el punto de referencia del 56 % (intervalo del 42 % al 109 %) recibieron 25, 75 o 150 mg de KALYDECO o placebo cada 12 horas durante 14 días, y 19 pacientes con una mediana de FEV₁ previsto en el punto de referencia del 69 % (intervalo del 40 % al 122 %) recibieron 150 o 250 mg de KALYDECO o placebo cada 12 horas durante 28 días. La selección de la dosis de 150 mg cada 12 horas se basó principalmente en las mejoras nominales en la función pulmonar (FEV₁ previo a la dosis) y los cambios en los parámetros farmacodinámicos (cloruro en el sudor y diferencia de potencial nasal). El esquema posológico de dos veces por día se basó principalmente en una vida media plasmática terminal aparente de, aproximadamente, 12 horas.

Eficacia:

La eficacia de KALYDECO en pacientes con FQ que presentan una mutación G551D en el gen CFTR se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, realizados en 213 pacientes con FQ clínicamente estables (109 pacientes recibieron 150 mg de KALYDECO dos veces por día). Todos los pacientes que participaron en estos ensayos y que reunían los requisitos pasaron a un estudio abierto de extensión.

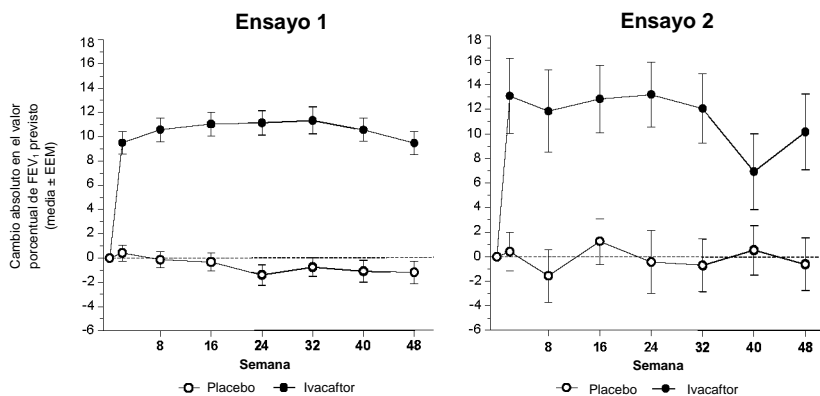
En el ensayo 1, se evaluaron 161 pacientes con FQ que tenían 12 años de edad o más (media de la edad: 26 años) cuyo FEV₁ en la selección era de entre un 40 % y un 90 % (FEV₁ medio en el punto de referencia: 64 % del valor previsto [intervalo del 32 % al 98 %]). En el ensayo 2, se evaluaron 52 pacientes que tenían entre 6 y 11 años de edad (media de la edad: 9 años) cuyo FEV₁ en la selección era de entre un 40 % y un 105 % (FEV₁ medio en el punto de referencia: 84 % del valor previsto [intervalo del 44 % al 134 %]). Se excluyeron los pacientes que tenían persistencia de las bacterias *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* en los aislados de esputo obtenidos en la selección y aquellos pacientes con función hepática anormal, definida como 3 o más pruebas de función hepática (ALT, AST, AP, GGT, bilirrubina total) con valores ≥ 3 veces mayores que el límite superior de lo normal.

En ambos ensayos, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir 150 mg de KALYDECO o placebo cada 12 horas con alimentos con contenido graso durante 48 semanas, además de sus terapias recetadas para la FQ (p. ej., tobramicina, dornasa alfa). No se permitió el uso de solución salina hipertónica inhalada.

El criterio de valoración de eficacia primario en ambos ensayos fue la mejora en la función pulmonar, determinada según el cambio absoluto medio desde el punto de referencia en el valor porcentual de FEV₁ previsto previo a la dosis hasta las 24 semanas de tratamiento.

En ambos estudios, el tratamiento con KALYDECO produjo una mejora significativa en el FEV₁. La diferencia entre el tratamiento con KALYDECO y el tratamiento con placebo para el cambio absoluto medio en el valor porcentual de FEV₁ previsto desde el punto de referencia hasta la Semana 24 fue de 10.6 puntos porcentuales ($P < 0.0001$) en el ensayo 1 y de 12.5 puntos porcentuales ($P < 0.0001$) en el ensayo 2 (Figura 4). Estos cambios se mantuvieron durante 48 semanas. Se observaron mejoras en el valor porcentual de FEV₁ previsto independientemente de la edad, la gravedad de la enfermedad, el sexo y la región geográfica.

Figura 4: Cambio absoluto medio con respecto al punto de referencia en el valor porcentual de FEV₁ previsto*



*El criterio de valoración primario se evaluó a las 24 semanas.

Otras variables de eficacia incluyeron el cambio absoluto desde el punto de referencia en el cloruro en el sudor [ver *Farmacología clínica* (12.2)], el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación pulmonar (únicamente en el ensayo 1), el cambio absoluto desde el punto de referencia en el peso y la mejora desde el punto de referencia en la puntuación del dominio respiratorio del Cuestionario revisado para fibrosis quística (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised, CFQ-R), una medida de los síntomas respiratorios relevantes para los pacientes con FQ, tales como tos, producción de esputo y dificultad para respirar. A los fines del estudio, se definió la exacerbación pulmonar como el cambio en el tratamiento antibiótico (i.v., inhalado u oral) como consecuencia de 4 o más de los 12 signos/síntomas sinopulmonares ya especificados. Los pacientes tratados con KALYDECO demostraron una mejora estadísticamente significativa en el riesgo de exacerbaciones pulmonares, los síntomas de la FQ (únicamente en el ensayo 1) y el aumento del peso corporal (Tabla 5). Los datos sobre el peso, al expresarlos en forma de índice de masa corporal normalizado en función de la edad y el sexo de los pacientes <20 años de edad, concordaron con el cambio absoluto en el peso con respecto al punto de referencia.

Tabla 5: Efecto de KALYDECO en otros criterios de valoración de eficacia en los ensayos 1 y 2

Criterio de valoración	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Diferencia del tratamiento ^a (95 % CI)	Valor P	Diferencia del tratamiento ^a (95 % CI)	Valor P
Cambio absoluto medio con respecto al punto de referencia en la puntuación (puntaje) del dominio respiratorio del CFQ-R				
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 ^b	0.0016	NA	NA
Hasta la Semana 48	0.46 ^b	0.0012	NA	NA
Cambio absoluto medio con respecto al punto de referencia 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 en el cloruro en el sudor (mmol/l)				
Hasta la Semana 24	-48 (-51, -45)	<0.0001	-54 (-62, -47)	<0.0001
Hasta la Semana 48	-48 (-51, -45)	<0.0001	-53 (-61, -46)	<0.0001

CI: intervalo de confianza; NA: no analizado debido a la baja incidencia de eventos.

^a Diferencia del tratamiento = efecto de KALYDECO – efecto del placebo

^b Cociente de riesgos para el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación pulmonar

14.2 Ensayo en pacientes con una mutación *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en el gen *CFTR*

La eficacia y la seguridad de KALYDECO en pacientes con FQ que presentan una mutación *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en el gen *CFTR* se evaluaron en un ensayo clínico de dos partes, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con diseño cruzado, realizado en 39 pacientes con FQ (ensayo 4). Los pacientes que completaron la Parte 1 de este ensayo continuaron en la Parte 2 abierta de 16 semanas de duración del estudio. Las mutaciones estudiadas fueron *G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* y *G1349D*. Ver *Estudios clínicos (14.1)* para conocer la eficacia en los pacientes con una mutación *G551D*.

Los pacientes tenían 6 años de edad o más (media de la edad: 23 años) y un FEV₁ ≥40 % en la selección (FEV₁ medio en el punto de referencia: 78 % del valor previsto [intervalo del 43 % al 119 %]). Se excluyeron los pacientes con evidencia de colonización con *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* y aquellos con función hepática anormal, definida como 3 o más pruebas de función hepática (ALT, AST, AP, GGT, bilirrubina total) con valores 3 veces mayores que el límite superior de lo normal en la selección.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir 150 mg de KALYDECO o placebo cada 12 horas con alimentos con contenido graso durante el primer período de 8 semanas de tratamiento, además de sus terapias recetadas para la FQ; luego, realizaron el cruzamiento al otro tratamiento administrado durante el segundo período de 8 semanas. Los dos períodos de 8 semanas de tratamiento estaban separados por un período de reposo farmacológico de 4 a 8 semanas. No se permitió el uso de solución salina hipertónica inhalada.

El criterio de valoración de eficacia primario fue la mejora en la función pulmonar, determinada según el cambio absoluto medio desde el punto de referencia en el valor porcentual de FEV₁ previsto hasta las 8 semanas de tratamiento. Otras variables de eficacia incluyeron el cambio absoluto con respecto al punto de referencia en el cloruro en el sudor hasta las 8 semanas de tratamiento [ver *Farmacología clínica (12.2)*], el cambio absoluto con respecto al punto de referencia en el índice de masa corporal (IMC) al cabo de 8 semanas de tratamiento (incluido el peso corporal a las 8 semanas) y la mejora en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R hasta las 8 semanas de tratamiento. Para la población general de las 9 mutaciones estudiadas, el tratamiento con KALYDECO, en comparación con el placebo, produjo una mejora significativa en el valor porcentual de FEV₁ previsto (10.7 hasta la Semana 8 [*P*<0.0001]), el IMC (0.66 kg/m² en la Semana 8 [*P*<0.0001]) y la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R (9.6 hasta la Semana 8 [*P*=0.0004]); sin embargo, se observó un alto grado de variabilidad en las respuestas de eficacia entre las 9 mutaciones (Tabla 6).

Tabla 6: Efecto de KALYDECO según las variables de eficacia en las poblaciones generales y según las mutaciones de CFTR específicas

Mutación (n)	Cambio absoluto en el valor porcentual de FEV ₁ previsto			IMC (kg/m ²)	Puntuación (puntaje) del dominio respiratorio del CFQ-R	Cambio absoluto en el cloruro en el sudor (mmol/l)
	En la Semana 2	En la Semana 4	En la Semana 8			
Todos los pacientes (n=39) Los resultados se muestran como el cambio medio (95 % CI) con respecto al punto de referencia en pacientes tratados con KALYDECO frente a los tratados con placebo:						
	8.3 (4.5, 12.1)	10.0 (6.2, 13.8)	13.8 (9.9, 17.6)	0.66† (0.34, 0.99)	12.8 (6.7, 18.9)	-50 (-58, -41) *
Pacientes agrupados según el tipo de mutación (n)						
Los resultados se muestran como el valor medio (mínimo, máximo) del cambio con respecto al punto de referencia en pacientes tratados con KALYDECO **:						
<i>G1244E</i> (5)	11 (-5, 25)	6 (-5, 13)	8 (-1, 18)	0.63 (0.34, 1.32)	3.3 (-27.8, 22.2)	-55 (-75, -34)
<i>G1349D</i> (2)	19 (5, 33)	18 (2, 35)	20 (3, 36)	1.15 (1.07, 1.22)	16.7 (-11.1, 44.4)	-80 (-82, -79)
<i>G178R</i> (5)	7 (1, 17)	10 (-2, 21)	8 (-1, 18)	0.85 (0.33, 1.46)	20.0 (5.6, 50.0)	-53 (-65, -35)
<i>G551S</i> (2)	0 (-5, 5)	0.3 (-5, 6)	3 ††	0.16 ††	16.7 ††	-68 ††
<i>G970R</i> (4)	7 (1, 13)	7 (1, 14)	3 (-1, 5)	0.48 (-0.38, 1.75)	1.4 (-16.7, 16.7)	-6 (-16, -2)
<i>S1251N</i> (8)	2 (-23, 20)	8 (-13, 26)	9 (-20, 21)	0.73 (0.08, 1.83)	23.3 (5.6, 50.0)	-54 (-84, -7)
<i>S1255P</i> (2)	11 (8, 14)	9 (5, 13)	3 (-1, 8)	1.62 (1.39, 1.84)	8.3 (5.6, 11.1)	-78 (-82, -74)
<i>S549N</i> (6)	11 (5, 16)	8 (-9, 19)	11 (-2, 20)	0.79 (0.00, 1.91)	8.8 (-8.3, 27.8)	-74 (-93, -53)
<i>S549R</i> (4)	3 (-4, 8)	4 (-4, 10)	5 (-3, 13)	0.53 (0.33, 0.80)	6.9 (0.0, 11.1)	-61 ††† (-71, -54)
* n=36 para el análisis del cambio absoluto en el cloruro en el sudor.						
** No se realizaron pruebas estadísticas debido a las cantidades reducidas de mutaciones individuales.						
† El resultado correspondiente al aumento de peso como componente del índice de masa corporal concordó con el IMC.						
†† Refleja los resultados obtenidos del único paciente con la mutación <i>G551S</i> que contaba con datos generados a las 8 semanas.						
††† n=3 para el análisis del cambio absoluto en el cloruro en el sudor.						

14.3 Ensayo en pacientes con FQ que presentan una mutación *R117H* en el gen *CFTR*

La eficacia y la seguridad de KALYDECO en pacientes con FQ que presentan una mutación *R117H* en el gen *CFTR* se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos (ensayo 5). Cincuenta y nueve de los 69 pacientes completaron 24 semanas de tratamiento. Dos pacientes suspendieron el tratamiento y 8 no lo completaron debido a la finalización del estudio. En el ensayo 5, se evaluaron 69 pacientes con FQ a partir de los 6 años de edad (media de la edad: 31 años) estables desde el punto de vista clínico. Los pacientes de 12 años de edad o más tenían un valor de FEV₁ en la selección de entre un 40 % y un 90 % del valor previsto, y los pacientes de 6 a 11 años de edad tenían un valor de FEV₁ en la selección de entre un 40 % y un 105 % del valor previsto. El FEV₁ medio general fue del 73 % del valor previsto en el punto de referencia (intervalo del 33 % al 106 %). Los pacientes tenían IMC bien conservados (media general: 23.76 kg/m²), y una elevada proporción presentaba suficiencia pancreática, lo cual surgió de la evaluación de un bajo índice de uso del tratamiento reconstitutivo de enzimas pancreáticas (pancreatina: 11.6 %; pancrelipasa: 5.8 %). Se excluyeron los pacientes que tenían persistencia de las bacterias *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* en los aislados de esputo obtenidos en la selección y aquellos pacientes con función hepática anormal, definida como 3 o más pruebas de función hepática (ALT, AST, AP, GGT, bilirrubina total) con valores ≥3 veces mayores que el límite superior de lo normal.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir 150 mg de KALYDECO (n=34) o placebo (n=35) cada 12 horas con alimentos con contenido graso durante 24 semanas, además de sus terapias recetadas para la FQ.

El criterio de valoración de eficacia primario fue la mejora en la función pulmonar, determinada según el cambio absoluto medio desde el punto de referencia en el valor porcentual de FEV₁ previsto hasta las 24 semanas de tratamiento. La diferencia del tratamiento para el cambio absoluto en el valor porcentual de FEV₁ previsto hasta la Semana 24 fue de 2.1 puntos porcentuales (análisis realizado con el conjunto de análisis completo que incluyó la totalidad de los 69 pacientes) y no tuvo importancia estadística (Tabla 7).

Otras variables de eficacia que se analizaron incluyeron el cambio absoluto con respecto al punto de referencia en el cloruro en el sudor hasta la Semana 24, la mejora en los síntomas respiratorios de la fibrosis quística hasta la Semana 24, según lo evaluado en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R (Tabla 7), el cambio absoluto en el índice de masa corporal (IMC) en la Semana 24 y el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación pulmonar. La diferencia general entre tratamientos para el cambio absoluto en el IMC con respecto al punto de referencia en la Semana 24 fue de 0.3 kg/m², y el cociente de riesgos calculado para el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación pulmonar fue de 0.93; valores que no fueron estadísticamente significativos.

Se observaron mejoras estadísticamente significativas en la eficacia clínica (FEV₁, dominio respiratorio del CFQ-R) en varios análisis de subgrupos y reducciones en el cloruro en el sudor en todos los subgrupos. La media en el punto de referencia del cloruro en el sudor para todos los pacientes fue de 70 mmol/l. Los subgrupos analizados incluyeron los basados en la edad, la función pulmonar y la condición poli-T (Tabla 7).

Tabla 7: Efecto de KALYDECO en la población general (valor porcentual de FEV₁ previsto, puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R y cloruro en el sudor) y en los subgrupos relevantes hasta las 24 semanas

Cambio absoluto hasta la Semana 24 * - Todos los pacientes aleatorizados										
		% de FEV ₁ previsto (puntos porcentuales)			Puntuación (puntaje) del dominio respiratorio del CFQ-R			Cloruro en el sudor (mmol/l)		
Parámetro del subgrupo	Medicamento del estudio	n	Media	Diferencia del tratamiento (95 % CI)	n	Media	Diferencia del tratamiento (95 % CI)	n	Media	Diferencia del tratamiento (95 % CI)
R117H - Todos los pacientes										
	Placebo	35	0.5	2.1	34	-0.8	8.4	35	-2.3	-24.0
	KALYDECO	34	2.6	(-1.1, 5.4)	33	7.6	(2.2, 14.6)	32	-26.3	(-28.0, -19.9)
Subgrupo por edad										
6-11	Placebo	8	3.5	-6.3	7	-1.6	-6.1	8	1.0	-27.6
	KALYDECO	9	-2.8	(-12.0, -0.7)	8	-7.7	(-15.7, 3.4)	8	-26.6	(-37.2, -18.1)
12-17	Placebo	1	---	---	1	---	---	1	---	---
	KALYDECO	1	---	---	1	---	---	1	---	---
≥18	Placebo	26	-0.5	5.0	26	-0.5	12.6	26	-4.0	-21.9
	KALYDECO	24	4.5	(1.1, 8.8)	24	12.2	(5.0, 20.3)	23	-25.9	(-26.5, -17.3)
Subgrupo por condición poli-T†										
5T	Placebo	24	0.7	5.3	24	-0.6	15.3	24	-4.6	-24.2
	KALYDECO	14	6.0	(1.3, 9.3)	14	14.7	(7.7, 23.0)	13	-28.7	(-30.2, -18.2)
7T	Placebo	5	-0.9	0.2	5	-6.0	5.2	5	3.9	-24.1
	KALYDECO	11	-0.7	(-8.1, 8.5)	11	-0.7	(-13.0, 23.4)	10	-20.2	(-33.9, -14.3)
Subgrupo por % de FEV₁ previsto en el punto de referencia										
<70 %	Placebo	15	0.4	4.0	15	3.0	11.4	15	-3.8	-25.5
	KALYDECO	13	4.5	(-2.1, 10.1)	13	14.4	(1.2, 21.6)	12	-29.3	(-31.8, -19.3)
70-90 %	Placebo	14	0.2	2.6	13	-3.6	8.8	14	-3.1	-20.0
	KALYDECO	14	2.8	(-2.3, 7.5)	14	5.2	(-2.6, 20.2)	14	-23.0	(-26.9, -12.9)
>90 %	Placebo	6	2.2	-4.3	6	-2.5	-0.7	6	1.0	-26.8
	KALYDECO	7	-2.1	(-9.9, 1.3)	6	-3.2	(-10.4, 9.0)	6	-25.9	(-39.5, -14.1)

* Análisis de mediciones repetidas del modelo de efectos mixtos (mixed-effect model repeated measures, MMRM) con efectos fijos para tratamiento, edad, semana, valor de referencia, tratamiento por semana, y el sujeto como efecto aleatorio.

† (n=54) condición poli-T confirmada mediante genotipado.

14.4 Ensayo en pacientes con FQ heterocigótica para la mutación del *F508del* y una segunda mutación que se prevé responda a ivacaftor

Se evaluó la eficacia y la seguridad de KALYDECO y un producto que contiene una combinación de ivacaftor en 246 pacientes con FQ en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 períodos, 3 tratamientos, 8 semanas de duración y de diseño cruzado (ensayo 7). Las mutaciones que se prevé respondan a ivacaftor se seleccionaron para el estudio sobre la base del fenotipo clínico (suficiencia pancreática), datos de biomarcadores (cloruro en el sudor) y grado de respuesta in vitro al ivacaftor.

Los pacientes elegibles eran heterocigóticos para la mutación del *F508del* y tenían una segunda mutación que se preveía que respondería a ivacaftor. De los 244 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, que fueron aleatorizados y tratados, 146 pacientes presentaron una mutación de empalme y 98 pacientes presentaron una mutación de aminoácido, como el segundo alelo. 156 pacientes recibieron KALYDECO y 161 pacientes recibieron placebo. Los pacientes tenían 12 años de edad o más (media de la edad: 35 años [intervalo de 12 a 72]) y tuvieron un valor porcentual de FEV₁ previsto en la selección de entre 40 y 90 [FEV_{1pp} medio en el punto de referencia del estudio de 62 (intervalo: 35 a 94)]. Se excluyó a los pacientes con evidencia de colonización con organismos asociados con una disminución más rápida del estado pulmonar (p. ej., *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*), y a aquellos con función hepática anormal en la selección. Se definió la función hepática anormal como 2 o más pruebas de la función hepática (ALT, AST, ALP, GGT) ≥3 veces el límite superior de lo normal, o la bilirrubina total ≥2 veces el límite superior de lo normal, o un aumento aislado en ALT/AST ≥5 veces el límite superior de lo normal.

El criterio de valoración de eficacia primario fue el cambio absoluto medio desde el punto de referencia del estudio en el valor porcentual de FEV₁ previsto promediado en la Semana 4 y en la Semana 8 del tratamiento. El criterio de valoración de eficacia secundario clave fue el cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R desde el punto de referencia del estudio promediado en la Semana 4 y en la Semana 8 del tratamiento. Para la población general, el tratamiento con KALYDECO en comparación con el placebo dio como resultado una mejora significativa en el FEV_{1pp} (4.7 puntos porcentuales desde el punto de referencia del estudio hasta el promedio de la Semana 4 y la Semana 8 [*P* < 0.0001]) y en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R (9.7 puntos desde el punto de referencia del estudio hasta el promedio de la Semana 4 y la Semana 8 [*P* < 0.0001]). También se observaron mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo en el subgrupo de pacientes con mutaciones de empalme y mutaciones de aminoácidos (Tabla 8).

Tabla 8: Efecto del KALYDECO en las variables de eficacia			
Mutación (n)	Cambio absoluto en el valor porcentual de FEV₁ previsto[†]	Cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R (puntaje)[§]	Cambio absoluto en el cloruro en el sudor (mmol/l)[§]
Mutaciones de empalme (n=94 para IVA y n=97 para PBO) Los resultados se muestran como la diferencia del cambio medio (95 % CI) con respecto al punto de referencia del estudio en pacientes tratados con KALYDECO frente a los tratados con placebo:			
	5.4 (4.1, 6.8)	8.5 (5.3, 11.7)	-2.4 (-5.0, 0.3)
Por mutación de empalme individual (n). Los resultados se muestran como el valor medio (mínimo, máximo) del cambio con respecto al punto de referencia del estudio en pacientes tratados con KALYDECO			
2789+5G→A (28)	5.1 (-7.1, 17.0)	8.6 (-5.6, 27.8)	0.4 (-7.5, 8.8)
3272-26A→G (23)	3.5 (-9.1, 16.0)	8.0 (-11.1, 27.8)	-2.3 (-25.0, 11.8)
3849+10kbc→T (40)	5.1 (-6.8, 16.2)	7.5 (-30.6, 55.6)	-4.6 (-80.5, 23.0)
711+3A→G (2)	9.2 (8.9, 9.6)	-8.3 (-13.9, -2.8)	-9.9 (-13.5, -6.3)
E831X (1)	7.1 (7.1, 7.1)	0.0 (0.0, 0.0)	-7.8 (-7.8, -7.8)
Mutaciones de aminoácidos (n=62 para IVA y n=63 para PBO) Los resultados se muestran como la diferencia del cambio medio (95 % CI) con respecto al punto de referencia del estudio en pacientes tratados con KALYDECO frente a los tratados con placebo:			
	3.6 (1.9, 5.2)	11.5 (7.5, 15.4)	-7.8 (-11.2, -4.5)
Por mutación de aminoácidos individual (n). Los resultados se muestran como el valor medio (mínimo, máximo) del cambio con respecto al punto de referencia del estudio en pacientes tratados con KALYDECO			
D579G (2)	13.3 (12.4, 14.1)	15.3 (-2.8, 33.3)	-30.8 (-36.0, -25.5)
D1152H (15)	2.4 (-5.0, 10.2)	13.7 (-16.7, 50.0)	-4.8 (-22.0, 3.0)
A455E (14)	3.7 (-6.6, 19.7)	6.8 (-13.9, 33.3)	7.5 (-16.8, 16.0)
L206W (2)	4.2 (2.5, 5.9)	12.5 (-5.6, 30.6)	3.9 (-8.3, 16.0)
P67L (12)	4.3 (-2.5, 25.7)	10.8 (-12.5, 36.1)	-10.5 (-34.8, 9.8)
R1070W (1)	2.9 (2.9, 2.9)	44.4 (44.4, 44.4)	0.3 (0.3, 0.3)
R117C (1)	3.5 (3.5, 3.5)	22.2 (22.2, 22.2)	-36.0 (-36.0, -36.0)
R347H (3)	2.5 (-0.6, 6.9)	6.5 (5.6, 8.3)	-19.2 (-25.8, -7.0)
R352Q (2)	4.4 (3.5, 5.3)	9.7 (8.3, 11.1)	-21.9 (-45.5, 1.8)
S945L (9)	8.8 (-0.2, 20.5)	10.6 (-25.0, 27.8)	-30.8 (-50.8, -17.3)
S977F (1)	4.3 (4.3, 4.3)	-2.8 (-2.8, -2.8)	-19.5 (-19.5, -19.5)

*Valores promedio en las Semanas 4 y 8.
†El cambio absoluto en el FEV_{1pp} por mutaciones individuales es un análisis ad hoc.
§El cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R y el cambio absoluto del cloruro en el sudor por subgrupos de mutación y por mutaciones individuales son análisis ad hoc.

En un análisis del IMC en la Semana 8, un criterio de valoración exploratorio, los pacientes tratados con KALYDECO presentaron una mejora media de 0.28 kg/m² [95 % CI (0.14, 0.43)], 0.24 kg/m² [95 % CI (0.06, 0.43)] y 0.35 kg/m² [95 % CI (0.12, 0.58)] frente a placebo para las poblaciones de pacientes en general, de mutación de empalme y de aminoácidos, respectivamente.

14.5 Ensayo en pacientes homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*

El ensayo 3 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de 16 semanas de duración, realizado en 140 pacientes con FQ a partir de los 12 años de edad que eran homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* y cuyo FEV₁ era ≥40 % del valor previsto. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 4:1 para recibir 150 mg de KALYDECO (n=112) cada 12 horas o placebo (n=28), además de sus terapias recetadas para la FQ. La media de la edad de los pacientes inscritos era de 23 años y el FEV₁ medio en el punto de referencia era 79 % del valor previsto (intervalo del 40 % al 129 %). Al igual que en los ensayos 1 y 2, se excluyeron los pacientes que tenían persistencia de las bacterias *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* en los aislados de esputo obtenidos en la selección y aquellos con función hepática anormal, definida como 3 o más pruebas de función hepática (ALT, AST, AP, GGT, bilirrubina total) 3 veces mayores que el límite superior de lo normal. No se permitió el uso de solución salina hipertónica inhalada.

El criterio de valoración primario fue la mejora en la función pulmonar, determinada según el cambio absoluto medio desde el punto de referencia hasta la Semana 16 en el valor porcentual de FEV₁ previsto. La diferencia en el tratamiento con respecto al placebo para el cambio absoluto medio en el valor porcentual de FEV₁ previsto hasta la Semana 16 en pacientes con FQ homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* fue de 1.72 puntos porcentuales (1.5 % y -0.2 % para los pacientes en el grupo tratado con KALYDECO y el grupo tratado con placebo, respectivamente) y no tuvo importancia estadística (Tabla 9).

Otras variables de eficacia que se analizaron incluyeron el cambio absoluto con respecto al punto de referencia en el cloruro en el sudor hasta la Semana 16, el cambio en los síntomas respiratorios de la fibrosis quística hasta la Semana 16, según lo evaluado en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R (Tabla 9), el cambio en el peso hasta la Semana 16 y el índice de exacerbación pulmonar. La diferencia general entre tratamientos para el cambio en el peso desde el punto de referencia hasta la Semana 16 fue de -0.16 kg (95 % CI -1.06, 0.74) y el cociente de tasa de exacerbación pulmonar fue de 0.677 (95 % CI - 0.33, 1.37).

Tabla 9: Efecto de KALYDECO en la población general (valor porcentual de FEV ₁ previsto, puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R y cloruro en el sudor) hasta las 16 semanas										
Cambio absoluto hasta la Semana 16 * - Conjunto de análisis completo										
		% de FEV ₁ previsto (puntos porcentuales)			Puntuación (puntaje) del dominio respiratorio del CFQ-R			Cloruro en el sudor (mmol/l)		
Parámetro del subgrupo	Medicamento del estudio	n	Media	Diferencia entre tratamientos (95 % CI)	n	Media	Diferencia entre tratamientos (95 % CI)	n	Media	Diferencia entre tratamientos (95 % CI)
Homocigotos para F508del										
	Placebo	28	-0.2	1.72	28	-1.44	1.3	28	0.13	-2.9
	KALYDECO	111	1.5	(-0.6, 4.1)	111	-0.12	(-2.9, 5.6)	109	-2.74	(-5.6, -0.2)

* Análisis de MMRM con efectos fijos para tratamiento, edad, semana, valor de referencia, tratamiento por semana, y el sujeto como efecto aleatorio.

16 CÓMO SE PRESENTA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

KALYDECO (ivacaftor) comprimidos se presenta en comprimidos de color celeste, recubiertos, con forma de cápsula, que contienen 150 mg de ivacaftor. Cada comprimido está grabado con “V 150” de un lado y del otro lado está vacío, y está envasado de la siguiente manera:

Caja con 56 comprimidos (contiene 4 blísteres individuales con 14 comprimidos por blíster) **NDC 51167-200-01**
 Frasco con 60 comprimidos **NDC 51167-200-02**

KALYDECO (ivacaftor) gránulos para uso oral se presenta en gránulos pequeños de color blanco a blancuzco, envasado en sobres con dosis unitaria de la siguiente manera:

Caja con 56 sobres (contiene 56 sobres con dosis unitaria de 25 mg de ivacaftor por sobre) **NDC 51167-600-01**
 Caja con 56 sobres (contiene 56 sobres con dosis unitaria de 50 mg de ivacaftor por sobre) **NDC 51167-300-01**
 Caja con 56 sobres (contiene 56 sobres con dosis unitaria de 75 mg de ivacaftor por sobre) **NDC 51167-400-01**

Conservar a 20-25 °C (68-77 °F); oscilaciones permitidas hasta 15-30 °C (59-86 °F) [ver Temperatura ambiente controlada, USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiéndele al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información del paciente).

Elevaciones de los niveles de transaminasas (ALT o AST) y control

Infórmeles a los pacientes que se han presentado elevaciones en las pruebas hepáticas de los pacientes tratados con KALYDECO. Se realizarán pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con KALYDECO, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, luego, anualmente. En pacientes con antecedentes de niveles elevados de transaminasas, se debe considerar controlar con mayor frecuencia las pruebas de función hepática [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Interacciones medicamentosas con inductores e inhibidores de CYP3A

Pregúntele a los pacientes qué medicamentos están tomando, incluido cualquier suplemento herbal o vitaminas. No se recomienda la administración conjunta de KALYDECO con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan), dado que pueden reducir la eficacia terapéutica de KALYDECO. Se recomienda reducir la dosis de KALYDECO a un comprimido o un sobre de gránulos dos veces por semana cuando se administre conjuntamente con inhibidores fuertes de CYP3A, como el ketoconazol. Se recomienda reducir la dosis a un comprimido o un sobre de gránulos una vez por día cuando se administre conjuntamente con inhibidores moderados de CYP3A, como el fluconazol. Se deben evitar los alimentos que contengan pomelo (toronja) o naranjas de Sevilla [ver *Interacciones medicamentosas (7.1, 7.2)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Averigüe y/o evalúe si los pacientes tienen insuficiencia hepática. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh, puntuación de 7 a 9), la dosis de KALYDECO se debe reducir a un comprimido o un sobre de gránulos una vez por día. KALYDECO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh, puntuación de 10 a 15); sin embargo, se prevé que la exposición sea sustancialmente más alta que la exposición observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos en que esté previsto que los beneficios superen los riesgos, KALYDECO debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, con una dosis de un comprimido o un sobre de gránulos una vez por día o con una frecuencia menor. No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh, puntuación de 5 a 6) [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Administración

KALYDECO® (ivacaftor) comprimidos de 150 mg

Infórmeles a los pacientes que el comprimido de KALYDECO se absorbe mejor en el cuerpo cuando se toma con alimentos con contenido graso. Una dieta típica de FQ cumplirá con este requisito. Algunos ejemplos incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza con queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso y yogur), entre otros.

KALYDECO® (ivacaftor) gránulos para uso oral de 25 mg, 50 mg o 75 mg

Infórmeles a los pacientes y cuidadores que los gránulos de KALYDECO para uso oral deben mezclarse con una cucharadita (5 ml) de líquido o alimentos blandos adecuados para la edad, que deben ingerirse en su totalidad para garantizar la administración de toda la dosis. El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Una vez mezclado, el producto ha demostrado ser estable durante una hora, y, por lo tanto, debe consumirse durante este período. Algunos ejemplos de líquidos o alimentos blandos adecuados pueden incluir puré de frutas o verduras, yogur, puré de manzana, agua, leche materna, leche de fórmula para lactantes, leche o jugo.

Infórmeles a los pacientes y cuidadores que KALYDECO se absorbe mejor en el organismo cuando se toma con alimentos con contenido graso; por lo tanto, los gránulos de KALYDECO para uso oral deben tomarse inmediatamente antes o inmediatamente después de consumir alimentos con contenido graso. Una dieta típica para la FQ cumplirá con este requisito. Algunos ejemplos incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza con queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso y yogur), entre otros.

Infórmeles a los pacientes qué deben hacer si se olvidan una dosis de KALYDECO:

- En caso de olvidar una dosis de KALYDECO dentro de las 6 horas del horario habitual de la toma, se les debe indicar a los pacientes que tomen la dosis recetada de KALYDECO lo antes posible con alimentos con contenido graso.
- Si transcurrieron más de 6 horas después del horario habitual de la toma de KALYDECO, NO debe tomarse la dosis olvidada y el paciente debe continuar el cronograma

KALYDECO® (ivacaftor) comprimidos y gránulos

habitual de dosis.

- Se debe aconsejar a los pacientes que se comuniquen con el profesional de la salud si tienen preguntas.

Cataratas

Infórmeles a los pacientes que se observaron anomalías en los cristalinios (cataratas) en algunos niños y adolescentes que reciben KALYDECO. Se deben realizar exámenes oftalmológicos de referencia y de seguimiento en pacientes pediátricos que comiencen el tratamiento con KALYDECO [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*].



Fabricado para
Vertex Pharmaceuticals Incorporated
Boston, MA 02210

KALYDECO, VERTEX y el logotipo triangular de VERTEX son marcas registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Todas las otras marcas mencionadas aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2019 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS.

Revisado en abril de 2019

VXR-US-21-1900190 (v2.0)

La Información del paciente se perfora para ser entregada al paciente.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

KALYDECO (kuh-LYE-deh-koh) (ivacaftor) Comprimidos recubiertos y gránulos para uso oral

Lea esta Información del paciente antes de comenzar a tomar KALYDECO y cada vez que reabastezca el medicamento. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su médico sobre su afección médica o su tratamiento.

¿Qué es KALYDECO?

KALYDECO es un medicamento de venta con receta utilizado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de los 6 meses de edad que presentan, al menos, una mutación en el gen de la FQ que responda a KALYDECO.

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

Se desconoce si KALYDECO es seguro y eficaz en niños menores de 6 meses de edad.

¿Quién no debería tomar KALYDECO?

No tome KALYDECO si está tomando ciertos medicamentos o suplementos herbales, como por ejemplo:

- los antibióticos rifampicina (Rifamate®, Rifater®) o rifabutina (Mycobutin®)
- medicamentos antiepilépticos, como fenobarbital, carbamazepina (Tegretol®, Carbatrol®, Equetro®) o fenitoína (Dilantin®, Phenytek®)
- hierba de San Juan

Hable con su médico antes de tomar KALYDECO si toma alguno de los medicamentos o suplementos mencionados anteriormente.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar KALYDECO?

Antes de tomar KALYDECO, dígame a su médico si usted:

- tiene problemas hepáticos o renales
- bebe jugo de pomelo (toronja) o come pomelo o naranjas de Sevilla
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si KALYDECO dañará al bebé nonato. Usted y su médico deben decidir si tomará KALYDECO durante el embarazo.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si KALYDECO pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará KALYDECO durante el amamantamiento.

KALYDECO puede afectar el modo en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar cómo funciona KALYDECO.

Infórmele a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales, porque puede ser necesario ajustar la dosis de KALYDECO cuando se toma con ciertos medicamentos.

Pídale a su médico o farmacéutico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

Dígale especialmente a su médico si usted toma:

- medicamentos antifúngicos, como ketoconazol (p. ej., Nizoral®), itraconazol (p. ej., Sporanox®),

- posaconazol (p. ej., Noxafil®), voriconazol (p. ej., Vfend®) o fluconazol (p. ej., Diflucan®);
- antibióticos, como telitromicina (p. ej., Ketek®), claritromicina (p. ej., Biaxin®) o eritromicina (p. ej., Ery-Tab®).

Sepa los medicamentos que toma. Conserve una lista de ellos para mostrarle a su médico y farmacéutico cuando obtiene un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar KALYDECO?

- Tome KALYDECO exactamente como se lo indica su médico.
- Tome su dosis de KALYDECO cada 12 horas.
- Si olvida una dosis de KALYDECO **dentro de las 6 horas** del horario habitual, tome la dosis de KALYDECO lo antes posible, según lo recetado, con alimentos con contenido graso.
- Si olvida una dosis de KALYDECO y transcurrieron **más de 6 horas** del horario habitual, **saltee solo esa dosis** y tome la siguiente dosis en el horario habitual. **No** tome 2 dosis juntas para compensar la dosis que olvidó.

Comprimidos de KALYDECO (6 años de edad o más):

- Tome los comprimidos de KALYDECO siempre con alimentos con contenido graso. Estos son algunos ejemplos de alimentos con contenido graso: huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza con queso, productos lácteos enteros, como leche entera, queso y yogur.
- Cada caja de KALYDECO contiene 4 blísteres individuales.
- Cada blíster contiene 14 pastillas: 7 dosis matutinas y 7 dosis vespertinas.
- En la mañana, despegue el papel de la parte de atrás del blíster para sacar 1 comprimido de KALYDECO y tómelo con alimentos con contenido graso.
- En la noche, 12 horas después, abra otro blíster para sacar 1 comprimido de KALYDECO y tómelo con alimentos con contenido graso.
- Puede cortar el blíster por la línea de puntos para separar sus dosis.

Gránulos para uso oral de KALYDECO (de 6 meses a menos de 6 años):

- Sostenga el sobre de manera que la línea de corte quede hacia arriba.
- Agite suavemente el sobre para que los gránulos de KALYDECO se asienten en el fondo.
- Rompa o corte el sobre para abrirlo a lo largo de la línea de corte.
- Vierta con cuidado todos los gránulos de KALYDECO del sobre en 1 cucharadita de líquido o alimento blando. El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Algunos ejemplos de líquidos o alimentos blandos incluyen puré de frutas o verduras, yogur, puré de manzana, agua, leche materna, leche de fórmula para lactantes, leche o jugo.
- Mezcle los gránulos de KALYDECO con alimentos o líquido.
- Una vez mezclado, KALYDECO debe tomarse dentro del plazo de 1 hora. Asegúrese de que se tome todo el medicamento.
- Dele al niño alimentos con contenido graso inmediatamente antes o después de la dosis de gránulos de KALYDECO. Estos son algunos ejemplos de alimentos con contenido graso: huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza con queso, productos lácteos enteros, como leche entera, queso y yogur.

¿Qué debo evitar mientras tomo KALYDECO?

- KALYDECO puede causar mareos en algunas personas que lo toman. No conduzca un automóvil, no utilice maquinaria ni haga algo que necesite que esté atento hasta que sepa cómo lo afecta KALYDECO.
- Debe evitar alimentos que contengan pomelo (toronja) o naranjas de Sevilla mientras esté tomando KALYDECO.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KALYDECO?

KALYDECO puede provocar efectos secundarios graves.

Se han informado casos de altos niveles de enzimas hepáticas en sangre en pacientes que reciben KALYDECO. Su médico le hará análisis de sangre para controlar su hígado:

- antes de comenzar el tratamiento con KALYDECO
- cada 3 meses durante el primer año que tome KALYDECO
- cada año mientras está tomando KALYDECO

Para pacientes que han tenido niveles altos de enzimas hepáticas en el pasado, el médico puede realizar análisis de sangre para controlar el hígado con mayor frecuencia.

Llame a su médico de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- dolor o malestar en el área (abdominal) superior derecha del estómago
- color amarillo en la piel o en la parte blanca de los ojos
- pérdida del apetito
- náuseas o vómitos
- orina oscura y de color ámbar

Se han observado anomalías en los cristalinos (cataratas) en algunos niños y adolescentes que reciben KALYDECO.

Su médico debe examinarle los ojos antes y durante el tratamiento con KALYDECO para evaluar si tiene cataratas.

Los efectos secundarios más frecuentes de KALYDECO incluyen:

- dolor de cabeza
- infección del tracto respiratorio superior (resfriado común), que incluye:
 - dolor de garganta
 - congestión nasal o de los senos paranasales
 - secreción nasal
- dolor estomacal (abdominal)
- diarrea
- erupción
- náuseas
- mareos

Dígale a su médico si experimenta efectos secundarios que lo molestan o que persisten.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de KALYDECO. Para obtener más información, consulte a su médico o a su farmacéutico.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar KALYDECO?

- Conserve KALYDECO a temperatura ambiente entre 68°F y 77°F (20°C a 25°C).
- No utilice KALYDECO luego de la fecha de vencimiento que se encuentra en la caja.

Mantenga KALYDECO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de KALYDECO

Los medicamentos a veces se recetan para otros fines además de los que se enumeran en un folleto de Información del paciente. No utilice KALYDECO para una afección para la cual no se recetó. No les dé KALYDECO a otras personas, aun si presentan los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos.

Esta Información del paciente resume la información más importante sobre KALYDECO. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede pedirle a su farmacéutico o médico información sobre KALYDECO escrita para profesionales de la salud.

Para obtener más información, visite www.kalydeco.com o llame al 1-877-752-5933.

¿Cuáles son los ingredientes de KALYDECO?

Ingrediente activo:

ivacaftor Excipientes:

Los comprimidos de KALYDECO son de color celeste, están recubiertos con una película, tienen forma de cápsula y son para administración oral. Además, contienen los siguientes excipientes: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio.

La película que recubre el comprimido contiene: cera de carnauba, azul FD&C n.º 2, PEG 3350, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

La tinta de impresión contiene: hidróxido de amonio, óxido de hierro negro, propilenglicol y goma laca.

Los gránulos de KALYDECO para uso oral son gránulos de color blanco a blancuzco para administración oral (endulzados, pero sin sabor) y contienen los siguientes excipientes: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, manitol, sucralosa y lauril sulfato de sodio.

Esta Información del paciente ha recibido la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.



Fabricado para:

Vertex Pharmaceuticals Incorporated
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210

Aprobado en abril de 2019

KALYDECO, VERTEX y el logotipo triangular de VERTEX son marcas registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Todas las otras marcas mencionadas aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2019 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS.

VXR-US-21-1900190 (v2.0)