

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar KALYDECO de manera segura y eficaz. Consulte la Información de Prescripción completa para KALYDECO.

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

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y Uso (1)	05/2023
Posología y Administración (2)	05/2023
Advertencias y Precauciones: Reacciones de Hipersensibilidad, que Incluyen Anafilaxia (5.2)	08/2023

INDICACIONES Y USO

KALYDECO es un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés) y se utiliza para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 1 mes o más que tienen al menos una mutación en el gen *CFTR* que responde a ivacaftor según los datos del ensayo clínico o *in vitro*. (12.1, 14)

Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe usar un análisis mutacional de FQ aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) para detectar la presencia de una mutación *CFTR* seguido de una verificación con secuenciación bidireccional cuando lo recomienden las instrucciones de uso del análisis mutacional. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Edad	Peso	Posología	Administración
Desde 1 mes hasta menos de 2 meses	3 kg o más	Un sobre de 5.8 mg cada 12 horas	Mezclado con 1 cucharadita (5 ml) de comida blanda o líquido y administrado por vía oral con alimentos que contengan grasas.
Desde 2 meses hasta menos de 4 meses	3 kg o más	Un sobre de 13.4 mg cada 12 horas	
Desde 4 meses hasta menos de 6 meses	5 kg o más	Un sobre de 25 mg cada 12 horas	
Desde 6 meses hasta menos de 6 años	Desde 5 kg hasta menos de 7 kg	Un sobre de 25 mg cada 12 horas	
	Desde 7 kg hasta menos de 14 kg	Un sobre de 50 mg cada 12 horas	
	14 kg o más	Un sobre de 75 mg cada 12 horas	
6 años o más	-	Un comprimido de 150 mg cada 12 horas	Tomado por vía oral con alimentos que contengan grasas

- Consulte la Información de Prescripción completa para conocer la posología recomendada en pacientes de 6 meses o más con insuficiencia hepática moderada o aguda. (2.3, 8.6)
- Consulte la Información de Prescripción completa para las modificaciones de la posología debido a las interacciones farmacológicas con KALYDECO. (2.4, 7.1)
- No recomendado en pacientes pediátricos menores de 1 mes de edad. (2.2, 8.4)
- No recomendado en pacientes de 1 mes a menos de 6 meses de edad con cualquier nivel de insuficiencia hepática y/o que toman inhibidores concomitantes de CYP3A moderados o fuertes. (2.3, 2.4, 8.6)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología recomendada en adultos y pacientes pediátricos de 6 años o más
- 2.2 Posología recomendada en pacientes pediátricos desde 1 mes hasta menos de 6 años
- 2.3 Posología recomendada para pacientes con insuficiencia hepática

FORMAS DE POSOLOGÍA Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos: 150 mg (3)
- Gránulos orales: Sobres de dosis unitaria de 5.8 mg, 13.4 mg, 25 mg, 50 mg y 75 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Transaminasas elevadas (ALT o AST):** Las transaminasas (ALT y AST) deben evaluarse antes de iniciar KALYDECO, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En pacientes con antecedentes de transaminasas elevadas, se debe considerar un monitoreo más frecuente de las pruebas de función hepática. Los pacientes que desarrollen niveles elevados de transaminasas deben ser monitoreados de cerca hasta que se resuelvan las anomalías. Interrumpa la dosificación en pacientes con ALT o AST de más de 5 veces el límite superior normal (*upper limit of normal*, ULN). Luego de la resolución de las elevaciones de transaminasas, considere los beneficios y los riesgos de reanudar la dosificación de KALYDECO. (5.1, 6)
- **Reacciones de hipersensibilidad:** Se han reportado casos de anafilaxia durante el tratamiento con KALYDECO posteriores a la comercialización. Comience el tratamiento adecuado en caso de una reacción de hipersensibilidad. (5.2)
- **Uso con inductores de CYP3A:** El uso concomitante con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) reduce sustancialmente la exposición a ivacaftor, lo que puede disminuir la eficacia. Por lo tanto, no se recomienda la administración de forma conjunta. (5.3, 7.2, 12.3)
- **Cataratas:** Se han informado opacidades del cristalino/cataratas no congénitas en pacientes pediátricos tratados con KALYDECO. Se recomiendan exámenes de referencia y de seguimiento en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con KALYDECO. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas al fármaco más comunes de KALYDECO ($\geq 8\%$ de los pacientes con FQ que tienen una mutación *G551D* en el gen *CFTR*) fueron dolor de cabeza, dolor orofaríngeo, infección de las vías respiratorias superiores, congestión nasal, dolor abdominal, nasofaringitis, diarrea, erupción, náuseas y mareos. (6.1)

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

INTERACCIONES CON EL MEDICAMENTO

Inhibidores de CYP3A: Reduzca la dosis de KALYDECO en pacientes de 6 meses o más cuando se administre de forma conjunta con inhibidores fuertes de CYP3A (p. ej., ketoconazol) o inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol). KALYDECO no se recomienda en pacientes desde 1 mes hasta menos de 6 meses cuando se administra de forma conjunta con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A. Evite alimentos o bebidas que contengan toronja (pomelo). (2.4, 7.1)

Consulte la Sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 09/2023

2.4 Modificación de la posología para pacientes que toman medicamentos que son inhibidores de CYP3A

2.5 Información de administración

3 FORMAS DE POSOLOGÍA Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Elevaciones de transaminasas (ALT o AST)

5.2 Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia

5.3 Uso concomitante con inductores de CYP3A

5.4 Cataratas

- 6 REACCIONES ADVERSAS**
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
 - 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 7.1 Inhibidores de CYP3A
 - 7.2 Inductores de CYP3A
 - 7.3 Ciprofloxacina
 - 7.4 Sustratos de CYP2C9
 - 7.5 Sustratos de CYP3A o P-gp
 - 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.4 Uso Pediátrico
 - 8.5 Uso Geriátrico
 - 8.6 Insuficiencia Hepática
 - 8.7 Insuficiencia Renal
 - 10 SOBREDOSIS**
 - 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 tienen 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 tienen una Mutación *R117H* en el Gen *CFTR*
 - 14.4 Ensayo en Pacientes con FQ Heterocigóticos para la Mutación *F508del* y una Segunda Mutación con Respuesta Prevista a Ivacaftor
 - 14.5 Ensayo en Pacientes Homocigóticos para la Mutación *F508del* en el Gen *CFTR*
 - 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
 - 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**
- * No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.
-

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

KALYDECO se utiliza para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 1 mes o más que tienen al menos una mutación en el gen *CFTR* que responde a la potenciación con ivacaftor según los datos del ensayo clínico o *in vitro* [consulte *Farmacología Clínica (12.1)* y *Estudios Clínicos (14)*].

Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe usar un análisis mutacional de FQ aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration, FDA*) para detectar la presencia de una mutación *CFTR* seguido de una verificación con secuenciación bidireccional cuando lo recomiendan las instrucciones de uso del análisis mutacional.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología Recomendada en Adultos y Pacientes Pediátricos de 6 Años o Más

La posología recomendada de KALYDECO para adultos y pacientes pediátricos de 6 años o más es de 150 mg por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 300 mg) con alimentos que contengan grasas [consulte *Posología y Administración (2.5)*].

2.2 Posología Recomendada en Pacientes Pediátricos desde 1 Mes hasta Menos de 6 Años

La posología recomendada de KALYDECO (gránulos orales) para pacientes pediátricos desde 1 mes hasta menos de 6 años se basa en el peso y se proporciona en la Tabla 1. Tome KALYDECO por vía oral con alimentos que contengan grasas [consulte *Posología y Administración (2.5)*].

Edad	Peso corporal (kg)	Posología de KALYDECO
Desde 1 mes hasta menos de 2 meses**	3 kg o más	Un sobre (que contiene 5.8 mg de ivacaftor) cada 12 horas
Desde 2 meses hasta menos de 4 meses**	3 kg o más	Un sobre (que contiene 13.4 mg de ivacaftor) cada 12 horas
Desde 4 meses hasta menos de 6 meses**	5 kg o más	Un sobre (que contiene 25 mg de ivacaftor) cada 12 horas
Desde 6 meses hasta menos de 6 años de edad	Desde 5 kg hasta menos de 7 kg	Un sobre (que contiene 25 mg de ivacaftor) cada 12 horas
	Desde 7 kg hasta menos de 14 kg	Un sobre (que contiene 50 mg de ivacaftor) cada 12 horas
	14 kg o más	Un sobre (que contiene 75 mg de ivacaftor) cada 12 horas

*No está recomendado el uso de KALYDECO en pacientes pediátricos menores de 1 mes de edad.

**No se ha evaluado el uso de KALYDECO en pacientes pediátricos de 1 a menos de 6 meses nacidos con una edad gestacional de menos de 37 semanas.

2.3 Posología Recomendada para Pacientes con Insuficiencia Hepática

KALYDECO no está recomendado en pacientes de menos de 6 meses de edad con cualquier nivel de insuficiencia hepática. La siguiente es la posología recomendada de KALYDECO tomada con alimentos que contengan grasas [consulte *Posología y Administración (2.5)*] para pacientes de 6 meses o más con insuficiencia hepática:

- **Insuficiencia Hepática Leve (Clase A de Child-Pugh):**
 - Menos de 6 meses de edad: No se recomienda el uso de KALYDECO.
 - No es necesario ajustar la dosis para pacientes de 6 meses o más [consulte *Farmacología Clínica (12.3)*].
- **Insuficiencia Hepática Moderada (Clase B de Child-Pugh):**
 - Menos de 6 meses de edad: No se recomienda el uso de KALYDECO.
 - Desde 6 meses hasta menos de 6 años de edad: un sobre (que contiene 25 mg, 50 mg o 75 mg de ivacaftor) de gránulos orales una vez al día según la dosis recomendada para la edad y el peso en la Tabla 1 [consulte *Posología y Administración (2.2)*].
 - 6 años o más: 150 mg por vía oral una vez al día.
- **Insuficiencia Hepática Aguda (Clase C de Child-Pugh):** No debe usarse en pacientes menores de 6 meses de edad. En pacientes de 6 meses o más debe usarse con precaución. KALYDECO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática aguda (Clase C de Child-Pugh), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, utilícelo con precaución y en dosis reducidas en pacientes de 6 meses o más con insuficiencia hepática aguda después de evaluar los riesgos y los beneficios del tratamiento [consulte *Posología y Administración (2.1, 2.2)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].
 - Menos de 6 meses de edad: No se recomienda el uso de KALYDECO.
 - Desde 6 meses hasta menos de 6 años de edad: un sobre (que contiene 25 mg, 50 mg o 75 mg de ivacaftor) de gránulos orales una vez al día o con menos frecuencia según la dosis recomendada para la edad y el peso en la Tabla 1 [consulte *Posología y Administración (2.2)*].
 - 6 años o más: 150 mg por vía oral una vez al día o con menos frecuencia.

2.4 Modificación de la Posología para Pacientes que Toman Medicamentos que son Inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores moderados o fuertes de CYP3A en pacientes menores de 6 meses de edad. Se deben evitar los alimentos o las bebidas que contengan toronja (pomelo) [consulte *Interacciones con el Medicamento (7.1)*, *Farmacología Clínica (12.3)*]. Tome KALYDECO con alimentos que contengan grasas [consulte *Posología y Administración (2.5)*].

Modificación de la posología para pacientes de 6 meses de edad o más que toman inhibidores de CYP3A:

- **Inhibidores moderados de CYP3A:**
 - Menos de 6 meses de edad: No se recomienda el uso de KALYDECO.
 - Desde 6 meses hasta menos de 6 años de edad: un sobre (que contiene 25 mg, 50 mg o 75 mg de ivacaftor) de gránulos orales una vez al día según la dosis recomendada para la edad y el peso en la Tabla 1 [consulte *Posología y Administración (2.2)*].
 - 6 años o más: 150 mg por vía oral una vez al día.
- **Inhibidores fuertes de CYP3A:**
 - Menos de 6 meses de edad: No se recomienda el uso de KALYDECO.
 - Desde 6 meses hasta menos de 6 años de edad: un sobre (que contiene 25 mg, 50 mg o 75 mg de ivacaftor) de gránulos orales dos veces a la semana según la dosis recomendada para la edad y el peso en la Tabla 1 [consulte *Posología y Administración (2.2)*].
 - 6 años o más: 150 mg por vía oral dos veces a la semana.

2.5 Información de Administración

Administre los comprimidos o gránulos orales de KALYDECO con alimentos que contengan grasas. Los ejemplos incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza de queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso, yogur, leche materna o fórmula para lactantes), etc. [consulte *Farmacología Clínica* (12.3)].

Instrucciones para la Administración de Comprimidos

Trague los comprimidos enteros.

Instrucciones para la Administración de Gránulos Orales

Administre cada dosis de KALYDECO en gránulos orales inmediatamente antes o después de la ingestión de alimentos que contengan grasas. Mezcle todo el contenido de cada sobre de gránulos orales con una cucharadita (5 ml) de alimentos blandos o líquidos apropiados para la edad que estén a temperatura ambiente o por debajo de esta. Algunos ejemplos de alimentos blandos o líquidos pueden incluir frutas o vegetales hechos puré, yogur, puré de manzana, agua, leche materna, fórmula para lactantes, leche o jugo. Los alimentos o líquidos deben estar a temperatura ambiente o por debajo de esta. Una vez mezclado, el producto debe consumirse por completo en una hora.

3 FORMAS DE POSOLOGÍA Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 150 mg, comprimidos con forma de cápsula de color celeste, recubiertos con una película, con los caracteres “V 150” en una cara y lisos en la otra. Gránulos orales: 5.8 mg, 13.4 mg, 25 mg, 50 mg o 75 mg, gránulos de color blanco a blanquecino, en sobres de dosis unitaria.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Elevaciones de transaminasas (ALT o AST)

Se han informado transaminasas elevadas en pacientes con FQ que reciben KALYDECO. Las transaminasas ALT y AST deben evaluarse antes de iniciar KALYDECO, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En pacientes con antecedentes de transaminasas elevadas, considere un monitoreo más frecuente de las pruebas de función hepática. Los pacientes que desarrollen niveles elevados de transaminasas deben ser monitoreados de cerca hasta que se resuelvan las anomalías. La dosificación se debe interrumpir en pacientes con ALT o AST de más de 5 veces el límite superior normal (ULN). Luego de la resolución de las elevaciones de transaminasas, considere los beneficios y los riesgos de reanudar la toma de KALYDECO [consulte *Reacciones Adversas* (6) y *Uso en Poblaciones Específicas* (8.6)].

5.2 Reacciones de Hipersensibilidad, que Incluyen Anafilaxia

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen casos de anafilaxia, posteriores a la comercialización [consulte *Reacciones Adversas* (6.2)]. Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves durante el tratamiento, interrumpa el tratamiento con KALYDECO e inicie la terapia correspondiente. Considere los beneficios y los riesgos para el paciente específico antes de decidir si reanudar o no el tratamiento con KALYDECO.

5.3 Uso Concomitante con Inductores de CYP3A

El uso de KALYDECO con inductores fuertes de CYP3A, como rifampicina, reduce sustancialmente la exposición a ivacaftor, lo que puede reducir la eficacia terapéutica de KALYDECO. Por lo tanto, no se recomienda la administración de forma conjunta de KALYDECO con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) [consulte *Interacciones con el Medicamento* (7.2) y *Farmacología Clínica* (12.3)].

5.4 Cataratas

Se han informado casos de opacidades del cristalino/cataratas no congénitas en pacientes pediátricos tratados con KALYDECO. Aunque en algunos casos estuvieron presentes otros factores de riesgo (como el uso de corticosteroides o la exposición a la radiación), no se puede excluir un posible riesgo atribuible a KALYDECO. Se recomiendan exámenes oftalmológicos de referencia y de seguimiento en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con KALYDECO.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Elevaciones de transaminasas [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.1)]
- Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.2)]
- Cataratas [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.4)]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad general de KALYDECO se basa en datos agrupados de tres ensayos clínicos controlados con placebo realizados en 353 pacientes de 6 años de edad o más con FQ que tenían una mutación *G551D* en el gen *CFTR* (Ensayos 1 y 2) o eran homocigóticos para la mutación *F508del* (Ensayo 3). Además, también se han realizado los siguientes ensayos clínicos [consulte *Farmacología Clínica* (12) y *Estudios Clínicos* (14)]:

- Un ensayo de diseño cruzado de 8 semanas (Ensayo 4) que involucró a 39 pacientes de entre 6 y 57 años 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 (Ensayo 5) en el que participaron 69 pacientes de entre 6 y 68 años con una mutación *R117H* en el gen *CFTR*.
- Un ensayo abierto de 24 semanas (Ensayo 6) en 34 pacientes de 2 a menos de 6 años de edad. Los pacientes elegibles para el Ensayo 6 fueron aquellos con la mutación *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en el gen *CFTR*. De 34 pacientes inscritos, 32 tenían la mutación *G551D* y 2 tenían la mutación *S549N*.
- Un ensayo de diseño cruzado de 8 semanas (Ensayo 7) en el que participaron pacientes de 12 a 72 años que eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación *CFTR* con respuesta prevista a ivacaftor. Un total de 156 pacientes fueron aleatorizados y recibieron KALYDECO.
- Un ensayo clínico abierto de 24 semanas en pacientes con FQ de menos de 24 meses (Ensayo 8) que incluyó una cohorte de 19 pacientes desde 12 meses hasta menos de 24 meses, una cohorte de 11 pacientes desde 6 meses hasta menos de 12 meses, una cohorte de 6 pacientes desde 4 meses hasta menos de 6 meses y una cohorte de 7 pacientes desde 1 mes hasta menos de 4 meses. Los pacientes con una mutación que produce una alteración en la apertura del canal o una mutación *R117H* fueron elegibles para las tres primeras cohortes de este estudio. Los pacientes con cualquier mutación que responda a ivacaftor fueron elegibles para la cohorte de edades comprendidas entre 1 hasta menos de 4 meses.

De los 353 pacientes incluidos en los análisis agrupados de pacientes con FQ que tenían una mutación *G551D* o eran homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*, el 50 % eran mujeres y el 97 % eran caucásicos; 221 recibieron KALYDECO y 132 recibieron placebo durante 16 a 48 semanas.

La proporción de pacientes que interrumpieron prematuramente el medicamento del estudio 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, consideradas relacionadas o no relacionadas con el fármaco por parte de los investigadores, que ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con KALYDECO, incluyeron dolor abdominal, aumento de las enzimas hepáticas e hipoglucemia.

Las reacciones adversas más comunes en los 221 pacientes tratados con KALYDECO fueron dolor de cabeza (17 %), infección de las vías respiratorias superiores (16 %), congestión nasal (16 %), náuseas (10 %), erupción (10 %), rinitis (6 %), mareos (5 %), artralgia (5 %) y bacterias en el esputo (5 %).

La incidencia de las reacciones adversas que se indican a continuación se basa en dos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo y de 48 semanas (Ensayos 1 y 2) realizados en un total de 213 pacientes con FQ de 6 a 53 años con una mutación *G551D* en el gen *CFTR* y que fueron tratados con KALYDECO de 150 mg por vía oral o placebo dos veces al día. En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 8 % de los pacientes con FQ tratados con KALYDECO que tenían una mutación *G551D* en el gen *CFTR* y que también ocurrieron a una tasa más alta que en los tratados con placebo en los dos ensayos doble ciego controlados con placebo.

Tabla 2: Incidencia de Reacciones Adversas al Medicamento que Ocurrieron en ≥ 8 % de los Pacientes Tratados con KALYDECO que Tenían una Mutación <i>G551D</i> en el Gen <i>CFTR</i> y que También Ocurrieron a una Tasa más Alta que en los Tratados con Placebo en 2 Ensayos Clínicos de Fase 3 Controlados con Placebo de 48 Semanas de Duración		
Reacción adversa (Término preferido)	Incidencia: Ensayos Agrupados de 48 Semanas	
	KALYDECO N=109 n (%)	Placebo N=104 n (%)
Dolor de cabeza	26 (24)	17 (16)
Dolor orofaríngeo	24 (22)	19 (18)
Infección de las vías respiratorias superiores	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 en los ensayos clínicos de 48 semanas que ocurrieron en el grupo de KALYDECO con una frecuencia del 4 al 7 % donde las tasas excedieron a las del grupo de placebo incluyen las siguientes:

Infecciones e infestaciones: rinitis

Investigaciones: aumento de la aspartato aminotransferasa, bacterias en el esputo, aumento de la glucosa en sangre, aumento de las enzimas hepáticas

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

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza sinusal

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: acné

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

Anomalías de laboratorio

Elevaciones de transaminasas: En los Ensayos 1, 2 y 3, la incidencia de transaminasas máximas (ALT o AST) de >8 , >5 o >3 veces el ULN fue del 2 %, 2 % y 6 % en pacientes tratados con KALYDECO y del 2 %, 2 % y 8 % en pacientes tratados con placebo, respectivamente. Dos pacientes (2 %) con placebo y 1 paciente (0.5 %) con KALYDECO interrumpieron permanentemente el tratamiento por transaminasas elevadas, todos de >8 veces el ULN. Se informó que dos pacientes tratados con KALYDECO tuvieron como reacción adversa grave elevaciones de transaminasas hepáticas, mientras que esto no ocurrió en ningún paciente tratado con placebo. Las elevaciones de transaminasas fueron más comunes en pacientes con antecedentes de elevaciones de transaminasas [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

Durante el ensayo clínico abierto de 24 semanas en 34 pacientes desde 2 hasta menos de 6 años (Ensayo 6), donde los pacientes recibieron 50 mg (menos de 14 kg) o 75 mg (14 kg o más) de gránulos de ivacaftor dos veces al día, la incidencia de pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas (ALT o AST) de >3 veces el ULN fue del 14.7 % (5/34). Los 5 pacientes tenían niveles máximos de ALT o AST de >8 veces el ULN, que regresaron a los niveles iniciales luego de la interrupción de la dosificación de KALYDECO. Las elevaciones de transaminasas fueron más comunes en pacientes que tenían transaminasas anormales al inicio. Se suspendió permanentemente la administración de KALYDECO en un paciente [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

Durante el ensayo clínico abierto de 24 semanas en pacientes menores de 24 meses (Ensayo 8), la incidencia de pacientes que experimentaron elevaciones de transaminasas (ALT o AST) de >3 , >5 y >8 veces el ULN en la cohorte de pacientes desde 12 meses hasta 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 desde 6 meses hasta menos de 12 meses (N=11), un paciente (9.1 %) tenía una ALT elevada de >3 a ≤ 5 veces el ULN. En la cohorte de pacientes desde 4 meses hasta menos de 6 meses (N=6), ningún paciente tuvo ALT o AST elevadas (>3 veces el ULN). En la cohorte de pacientes desde 1 mes hasta menos de 4 meses (N=7), 1 paciente (14.3 %) tenía una ALT o AST máxima de >3 veces el ULN (ALT de >8 veces el ULN y AST de >3 a ≤ 5 veces el ULN); el paciente interrumpió el tratamiento con ivacaftor. [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de KALYDECO después de su aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a ivacaftor

7.1 Inhibidores de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A. La administración de forma conjunta con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A, aumentó significativamente la exposición a ivacaftor [medida como área bajo la curva (ABC)] en 8.5 veces. Según las simulaciones de estos resultados, se recomienda una reducción de la dosis de KALYDECO para pacientes de 6 meses o más que toman inhibidores fuertes concomitantes de CYP3A, como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina. KALYDECO no está recomendado para pacientes menores de 6 meses de edad que toman inhibidores fuertes de CYP3A [consulte *Posología y Administración (2.4) y Farmacología Clínica (12.3)*].

La administración de forma conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor 3 veces. Por lo tanto, se recomienda una reducción de la dosis de KALYDECO para pacientes de 6 meses o más que toman inhibidores moderados concomitantes de CYP3A, como fluconazol y eritromicina. KALYDECO no está recomendado para pacientes menores de 6 meses de edad que toman inhibidores moderados de CYP3A [consulte *Posología y Administración (2.4) y Farmacología Clínica (12.3)*].

La administración de forma conjunta de KALYDECO con jugo de toronja (pomelo), que contiene uno o más componentes que inhiben moderadamente el CYP3A, puede aumentar la exposición a ivacaftor. Por lo tanto, evite alimentos o bebidas que contengan toronja (pomelo) durante el tratamiento con KALYDECO [consulte *Farmacología Clínica (12.3)*].

7.2 Inductores de CYP3A

La administración de forma conjunta con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A, redujo significativamente la exposición a ivacaftor (ABC) en aproximadamente 9 veces. Por lo tanto, no se recomienda la administración de forma conjunta con inductores fuertes de CYP3A, como rifampicina, rifabutin, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina y hierba de San Juan [consulte *Advertencias y Precauciones (5.3) y Farmacología Clínica (12.3)*].

7.3 Ciprofloxacina

La administración de forma conjunta de KALYDECO con ciprofloxacina no tuvo ningún efecto sobre la exposición a ivacaftor. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis durante la administración concomitante de KALYDECO con ciprofloxacina [consulte *Farmacología Clínica (12.3)*].

Posibilidad de que ivacaftor afecte a otros medicamentos

7.4 Sustratos de CYP2C9

Ivacaftor puede inhibir el CYP2C9; por lo tanto, se recomienda monitorear el índice internacional normalizado (international normalized ratio, INR) durante la administración de forma conjunta de KALYDECO con warfarina. Otros productos terapéuticos para los cuales KALYDECO puede aumentar la exposición incluyen glimepirida y glipizida; estos productos terapéuticos deben usarse con precaución [consulte *Farmacología Clínica (12.3)*].

7.5 Sustratos de CYP3A o P-gp

Ivacaftor y su metabolito M1 tienen el potencial de inhibir el CYP3A y P-gp. La administración de forma conjunta con midazolam oral, un sustrato sensible de CYP3A, aumentó la exposición a midazolam 1.5 veces, lo que concuerda con una inhibición débil de CYP3A por parte de ivacaftor. La administración de forma conjunta con digoxina, un sustrato sensible de P-gp, aumentó la exposición a digoxina 1.3 veces, lo que concuerda con una inhibición débil de P-gp por parte de ivacaftor. La administración de KALYDECO puede aumentar la exposición sistémica de medicamentos que son sustratos de CYP3A o P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y eventos adversos. Por lo tanto, se recomienda precaución y un monitoreo adecuado cuando se administra KALYDECO de forma conjunta con sustratos sensibles de CYP3A o P-gp, como digoxina, ciclosporina y tacrolimus [consulte *Farmacología Clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

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

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes es del 2 % al 4 % y el de abortos espontáneos es del 15 % al 20 % en embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos de animales

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis de los días 7 a 17 de gestación, ivacaftor no fue teratogénico y no afectó la supervivencia fetal en exposiciones de hasta 5 veces la exposición que se produce con la MRHD (según la suma de las ABC para ivacaftor y sus metabolitos con dosis orales maternas de hasta 200 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo embrionario en conejas preñadas que recibieron dosis durante el período de organogénesis de los días 7 a 19 de gestación, ivacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo o la supervivencia fetal en exposiciones de hasta 11 veces la exposición que se produce con la MRHD (según el ABC de ivacaftor con dosis orales maternas de hasta 100 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas hembra preñadas que recibieron dosis desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia, ivacaftor no tuvo efectos sobre el parto o el crecimiento y el desarrollo de las crías en exposiciones de hasta 3 veces la exposición que se produce con la MRHD (según la suma de las ABC para ivacaftor y sus metabolitos con dosis orales maternas de hasta 100 mg/kg/día). Se observaron pesos corporales fetales reducidos con una dosis tóxica para la madre que produjo exposiciones de 5 veces la exposición que se produce con la MRHD (según la suma de las ABC para ivacaftor y sus metabolitos con una dosis oral materna de 200 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de ivacaftor en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Ivacaftor se excreta en la leche de ratas lactantes; sin embargo, debido a las diferencias específicas entre las especies en la fisiología de la lactancia, los datos de lactancia animal pueden no predecir de manera confiable los niveles en la leche humana (*consulte Datos*). Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de consumir KALYDECO y cualquier efecto adverso posible en el lactante debido a KALYDECO o a la afección materna subyacente.

Datos

Se demostró la excreción láctea de ivacaftor en ratas después de una dosis oral única (100 mg/kg) de ¹⁴C-ivacaftor administrada entre 9 y 10 días después del parto a madres lactantes (hembras). Los valores de exposición (ABC_{C0-24h}) de ivacaftor en la leche fueron aproximadamente 1.5 veces superiores a los niveles plasmáticos.

8.4 Uso Pediátrico

La seguridad y la eficacia de KALYDECO para el tratamiento de la FQ se ha establecido en pacientes pediátricos desde 1 mes hasta 17 años de edad que tienen al menos una mutación en el gen *CFTR* que responde a la potenciación de ivacaftor según datos del ensayo clínico o *in vitro* [*consulte Farmacología Clínica (12.1) y Estudios Clínicos (14)*].

El uso de KALYDECO para esta indicación está respaldado por la evidencia de ensayos clínicos controlados con placebo en los siguientes pacientes pediátricos con FQ:

- Desde 6 hasta 17 años de edad con una mutación *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* o *R117H* en el gen *CFTR* [*consulte Reacciones Adversas (6) y Estudios Clínicos (14)*].
- Desde 12 hasta 17 años de edad que sean heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación con respuesta prevista a ivacaftor [*consulte Reacciones Adversas (6) y Estudios Clínicos (14)*].

La eficacia de KALYDECO en pacientes de 2 a menos de 6 años se extrapoló de pacientes de 6 años o más con el respaldo de análisis farmacocinéticos poblacionales que mostraron niveles similares de exposición al medicamento en adultos y pacientes pediátricos de 2 a menos de 6 años de edad [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*]. La seguridad de KALYDECO en esta población se derivó de un ensayo clínico abierto de 24 semanas en 34 pacientes de 2 a menos de 6 años (edad media de 3 años) que recibieron 50 mg o 75 mg de gránulos de ivacaftor dos veces al día (Ensayo 6). El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas en este ensayo fueron similares a las de los pacientes de 6 años o más. Las elevaciones de transaminasas fueron más comunes en pacientes que tenían transaminasas anormales al inicio del estudio [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones Adversas (6.1)*].

La eficacia de KALYDECO en pacientes desde 1 mes hasta menos de 24 meses se extrapoló de pacientes de 6 años de edad o más con el respaldo de análisis farmacocinéticos poblacionales que muestran que la exposición de ivacaftor en pacientes pediátricos desde 1 mes hasta menos de 24 meses de edad está dentro del rango de exposición en adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o más [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*]. La seguridad de KALYDECO en esta población se derivó de una cohorte de 7 pacientes desde 1 mes hasta menos de 4 meses (edad media de 1.9 meses al inicio), una cohorte de 6 pacientes desde 4 meses hasta menos de 6 meses (edad media de 4.5 meses al inicio), una cohorte de 11 pacientes desde 6 meses hasta menos de 12 meses (edad media de 9.0 meses al inicio) y una cohorte de 19 pacientes desde 12 meses hasta menos de 24 meses (edad media de 15.2 meses al inicio) en un ensayo clínico abierto de 24 semanas en donde se administraron 5.8 mg, 11.4 mg, 17.1 mg, 22.8 mg, 25 mg, 50 mg o 75 mg (11.4 mg, 17.1 mg y 22.8 mg son posologías no recomendadas) de gránulos de ivacaftor dos veces al día (Ensayo 8). El perfil de seguridad de los pacientes en este ensayo fue similar al observado en pacientes de 2 años o más.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KALYDECO en pacientes pediátricos con FQ menores de 1 mes de edad.

Datos de toxicidad en animales juveniles

En un estudio de toxicología juvenil en el que se administró ivacaftor a ratas desde el día 7 al 35 después del nacimiento, se observaron cataratas con todos los niveles de dosis, con un rango de 0.1 a 0.8 veces la MRHD (según la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos con dosis orales de 10 a 50 mg/kg/día). Este hallazgo no se ha observado en animales mayores.

8.5 Uso Geriátrico

La FQ es en gran medida una enfermedad de niños y adultos jóvenes. Los ensayos clínicos de KALYDECO no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia Hepática

- **Insuficiencia Hepática Leve (Clase A de Child-Pugh):** No es necesario ajustar la dosis para pacientes de 6 meses o más [*consulte Farmacología Clínica (12.3)*].
- **Insuficiencia Hepática Moderada (Clase B de Child-Pugh):** Se recomienda una dosis reducida en pacientes de 6 meses o más [*consulte Posología y Administración (2.3) y Farmacología Clínica (12.3)*].
- **Insuficiencia Hepática Aguda (Clase C de Child-Pugh):** No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática aguda (Clase C de Child-Pugh), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, utilícelo con precaución y en dosis reducidas en pacientes de 6 meses o más con insuficiencia hepática aguda después de evaluar los riesgos y los beneficios del tratamiento [*consulte Posología y Administración (2.3) y Farmacología Clínica (12.3)*].

Debido a la variabilidad en la maduración de las enzimas del citocromo (CIP) involucradas en el metabolismo de ivacaftor, no se recomienda el tratamiento con KALYDECO en pacientes desde 1 mes hasta menos de 6 meses con cualquier nivel de insuficiencia hepática [*consulte Posología y Administración (2.3)*].

8.7 Insuficiencia Renal

KALYDECO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o aguda ni en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada; sin embargo, se recomienda precaución al usar KALYDECO en pacientes con insuficiencia renal aguda (depuración de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o insuficiencia renal en etapa terminal.

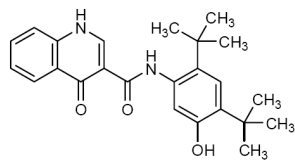
10 SOBREDOSIS

No ha habido informes de sobredosis con KALYDECO.

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis con KALYDECO. El tratamiento de la sobredosis con KALYDECO consiste en medidas generales de apoyo que incluyen el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

11 DESCRIPCIÓN

El ingrediente activo de los comprimidos y los gránulos orales de KALYDECO es ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, que tiene el siguiente nombre químico: *N*-(2,4-di-ter-butílico-5-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinoleína-3-carboxamida. Su fórmula molecular es $C_{24}H_{28}N_2O_3$ y su peso molecular es de 392.49. Ivacaftor tiene la siguiente fórmula estructural:



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

KALYDECO está disponible en comprimidos recubiertos con película de color celeste y con forma de cápsula para administración oral con 150 mg de ivacaftor. Cada comprimido de KALYDECO contiene 150 mg de ivacaftor y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, succinato de acetato de hipromelosa, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento de la película del comprimido contiene cera de carnaúba, FD&C Azul #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 como gránulos de color blanco a blanquecino para administración oral (endulzados, pero sin sabor) y presentados en un sobre de dosis unitaria que contiene 5.8 mg de ivacaftor, 13.4 mg de ivacaftor, 25 mg de ivacaftor, 50 mg de ivacaftor o 75 mg de ivacaftor. Cada sobre de dosis unitaria de gránulos orales de KALYDECO contiene 5.8 mg de ivacaftor, 13.4 mg de ivacaftor, 25 mg de ivacaftor, 50 mg de ivacaftor o 75 mg de ivacaftor y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, succinato de acetato de hipromelosa, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, manitol, sucralosa y lauril sulfato de sodio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

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 varios órganos. Ivacaftor facilita el aumento del transporte de cloruro al potenciar la probabilidad de apertura del canal (o activación) de la proteína CFTR ubicada en la superficie celular. El nivel general del transporte de cloruro a través de la proteína CFTR mediado por ivacaftor depende de la cantidad de proteína CFTR en la superficie celular y de cuán sensible es una proteína CFTR mutante particular a la potenciación de ivacaftor.

Ensayo de Transporte de Cloruro a través de la Proteína CFTR en células Tiroideas de Rata Fisher (FRT) que expresan CFTR mutante

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

El umbral de respuesta de la proteína CFTR al transporte de cloruro *in vitro* se determinó como un aumento neto de al menos el 10 % de lo normal sobre el valor inicial, porque eso predice o se espera razonablemente que prediga un beneficio clínico. Para mutaciones individuales, la magnitud del cambio neto con respecto al valor inicial en el transporte de cloruro *in vitro* mediado por CFTR no se correlaciona con la magnitud de la respuesta clínica. Un paciente debe tener al menos una mutación *CFTR* que responda a ivacaftor para que se le pueda indicar el medicamento.

Tenga en cuenta que las mutaciones en el sitio de empalme no se pueden estudiar en el ensayo FRT. Existe evidencia de eficacia clínica para las mutaciones en el sitio de empalme no canónicas 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G y E831X y se enumeran en la Tabla 3 a continuación [también consulte *Estudios Clínicos (14.4)*]. La mutación G970R provoca un defecto en el sitio de empalme que genera poca o ninguna proteína CFTR en la superficie celular que pueda potenciarse con ivacaftor [consulte *Estudios Clínicos (14.2)*].

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

En la Tabla 3 se enumeran las mutaciones que responden a ivacaftor según 1) una respuesta clínica positiva o 2) datos *in vitro* en células FRT que indican que ivacaftor aumenta el transporte de cloruro al menos en un 10 % con respecto al valor inicial (% de lo normal).

Tabla 3: Lista de Mutaciones del Gen CFTR que Producen Proteína CFTR y Responden a KALYDECO

711+3A→G*	F311del	I148T	R75Q	S589N
2789+5G→A*	F311L	I175V	R117C*	S737F
3272-26A→G*	F508C	I807M	R117G	S945L*
3849+10kbC→T*	F508C;S1251N†	I1027T	R117H*	S977F*
A120T	F1052V	I1139V	R117L	S1159F
A234D	F1074L	K1060T	R117P	S1159P
A349V	G178E	L206W*	R170H	S1251N*
A455E*	G178R*	L320V	R347H*	S1255P*
A1067T	G194R	L967S	R347L	T338I
D110E	G314E	L997F	R352Q*	T1053I
D110H	G551D*	L1480P	R553Q	V232D
D192G	G551S*	M152V	R668C	V562I
D579G*	G576A	M952I	R792G	V754M
D924N	G970D	M952T	R933G	V1293G
D1152H*	G1069R	P67L*	R1070Q	W1282R
D1270N	G1244E*	Q237E	R1070W*	Y1014C
E56K	G1249R	Q237H	R1162L	Y1032C
E193K	G1349D*	Q359R	R1283M	
E822K	H939R	Q1291R	S549N*	
E831X*	H1375P	R74W	S549R*	

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

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

12.2 Farmacodinámica

Evaluación de Cloruro en el Sudor

Los cambios de la respuesta del cloruro en el sudor (un biomarcador) a KALYDECO se evaluaron en siete ensayos clínicos [consulte Estudios Clínicos (14)]. En un ensayo clínico cruzado de dos partes, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo 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 entre tratamientos para el cambio medio del cloruro en el sudor desde el inicio hasta las 8 semanas de tratamiento fue de -49 mmol/l (IC del 95 % -57, -41). Los cambios medios del cloruro en el sudor para las mutaciones para las que está indicado KALYDECO variaron de -51 a -8, mientras que el rango para sujetos individuales con la mutación G970R fue de -1 a -11 mmol/l. En un ensayo clínico abierto en 34 pacientes desde 2 hasta menos de 6 años a los que se les administró 50 mg o 75 mg de ivacaftor dos veces al día (Ensayo 6), el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el inicio hasta las 24 semanas de tratamiento fue de -45 mmol/l (IC del 95 % -53, -38) [consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.4)]. En un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 períodos, 3 tratamientos y de 8 semanas en pacientes con FQ de 12 años de edad o más que eran heterocigóticos para la mutación F508del y con una segunda mutación CFTR con respuesta prevista a ivacaftor (Ensayo 7), la diferencia entre tratamientos para el cambio medio del cloruro en el sudor desde el inicio del estudio hasta el promedio de la Semana 4 y la Semana 8 de tratamiento para los pacientes tratados con KALYDECO fue de -4.5 mmol/l (IC del 95 % -6.7, -2.3). En un ensayo clínico abierto de 24 semanas en pacientes con FQ menores de 24 meses a los que se les administró 5.8 mg, 11.4 mg, 17.1 mg, 22.8 mg, 25 mg, 50 mg o 75 mg (11.4 mg, 17.1 mg y 22.8 mg son posologías no recomendadas) de ivacaftor dos veces al día (Ensayo 8), el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el inicio para pacientes desde 12 meses hasta menos de 24 meses (n=10) fue de -73.5 mmol/l (IC del 95 % -86.0, -61.0) en la Semana 24, el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el inicio para pacientes desde 6 meses hasta menos de 12 meses (n=6) fue de -58.6 mmol/l (IC del 95 % -75.9, -41.3) en la Semana 24, y el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el inicio para pacientes desde 4 meses hasta menos de 6 meses (n=3) fue de -50 mmol/l (IC del 95 % -93.1, -6.9) en la Semana 24. El cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el inicio hasta las 24 semanas para pacientes desde 1 mes hasta menos de 4 meses (n=5) fue de -40.3 mmol/l (IC del 95 % -76.6, -4.1) [consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.4)].

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

Electrofisiología Cardíaca

El efecto de dosis múltiples de 150 mg y 450 mg de ivacaftor dos veces al día sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio QT minucioso cruzado de cuatro períodos, aleatorizado, controlado con placebo y con tratamiento activo (moxifloxacino 400 mg) en 72 sujetos sanos. En un estudio con capacidad demostrada para detectar efectos pequeños, el límite superior del intervalo de confianza unilateral del 95 % para el mayor QTc corregido al valor inicial y ajustado con placebo basado en el método de corrección de Fridericia (QTcF) estuvo por debajo de 10 ms, el umbral para los aspectos regulatorios.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de ivacaftor es similar entre voluntarios adultos sanos y pacientes con FQ.

Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg a voluntarios sanos con el estómago lleno, las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max}) se produjeron aproximadamente a las 4 horas, y las medias (±SD) del ABC y la C_{max} fueron de 10600 (5260) ng*h/ml y 768 (233) ng/ml, respectivamente.

Después de la dosificación cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas de ivacaftor estables se alcanzaron entre los días 3 y 5, con un índice de acumulación que varió de 2.2 a 2.9.

Absorción

La exposición a ivacaftor aumentó aproximadamente entre 2.5 y 4 veces cuando se administró con alimentos que contienen grasas. Por lo tanto, KALYDECO debe administrarse con alimentos que contengan grasas. Los ejemplos de alimentos que contienen grasas incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza de queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso, yogur, leche materna y fórmula para lactantes), etc. La mediana (rango) de T_{max} es de aproximadamente 4.0 (3.0; 6.0) horas con el estómago lleno.

Los gránulos de KALYDECO (2 x 75 mg) tuvieron una biodisponibilidad similar a la del comprimido de 150 mg cuando se administraron con alimentos que contenían grasas en sujetos adultos. El efecto de los alimentos sobre la absorción de ivacaftor es similar con los gránulos de KALYDECO y los comprimidos de 150 mg.

Distribución

Ivacaftor se une aproximadamente en un 99 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida alfa-1 y a la albúmina. Ivacaftor no se une a los glóbulos rojos humanos.

Después de la administración oral de 150 mg cada 12 horas durante 7 días a voluntarios sanos con el estómago lleno, la media (\pm SD) del volumen de distribución aparente fue de 353 (122) l.

Eliminación

La semivida de eliminación aparente fue de aproximadamente 12 horas después de una dosis única. La media de la depuración aparente (CL/F) de ivacaftor fue similar en sujetos sanos y pacientes con FQ. La CL/F (SD) para la dosis de 150 mg fue de 17.3 (8.4) l/h en sujetos sanos.

Metabolismo

Ivacaftor se metaboliza ampliamente en seres humanos. Los estudios clínicos *e in vitro* indican que ivacaftor es metabolizado principalmente por CYP3A. M1 y M6 son los dos metabolitos principales de ivacaftor en seres humanos. M1 tiene aproximadamente una sexta parte de la potencia de ivacaftor y se considera farmacológicamente activo. M6 tiene menos de una quincuagésima parte de la potencia de ivacaftor y no se considera farmacológicamente activo.

Excreción

Tras la administración oral, la mayor parte de ivacaftor (87.8 %) se elimina en las heces después de la conversión metabólica. Los principales metabolitos M1 y M6 representaron aproximadamente el 65 % de la dosis total eliminada con un 22 % como M1 y un 43 % como M6. Hubo una excreción urinaria insignificante de ivacaftor en su forma original.

Poblaciones Específicas

Pacientes Pediátricos

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

Tabla 4: Exposición a Ivacaftor por Grupo Etario, Media (SD)		
Grupo Etario	Dosis	ABC _{ss} (ng h/ml)
Desde 1 hasta menos de 2 meses (≥ 3 kg) *	5.8 mg cada 12 h	5490 (1310)
Desde 2 hasta menos de 4 meses (≥ 3 kg) *	13.4 mg cada 12 h	6730 (3650) †
Desde 4 hasta menos de 6 meses (≥ 5 kg) *	25 mg cada 12 h	6480 (2520) ‡
Desde 6 hasta menos de 12 meses (desde 5 kg hasta <7 kg) §	25 mg cada 12 h	5360 ‡
Desde 6 hasta menos de 12 meses (desde 7 kg hasta <14 kg)	50 mg cada 12 h	9390 (3120) ‡
Desde 12 hasta menos de 24 meses (desde 7 kg hasta <14 kg)	50 mg cada 12 h	9050 (3050)
Desde 12 hasta menos de 24 meses (desde ≥ 14 kg hasta <25 kg)	75 mg cada 12 h	9600 (1800)
Desde 2 hasta menos de 6 años (<14 kg)	50 mg cada 12 h	10500 (4260)
Desde 2 hasta menos de 6 años (desde ≥ 14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	11300 (3820)
Desde 6 hasta menos de 12 años	150 mg cada 12 h	20000 (8330)
Desde 12 hasta menos de 18 años	150 mg cada 12 h	9240 (3420)
Adultos (≥ 18 años)	150 mg cada 12 h	10700 (4100)

* Los pacientes desde 1 hasta menos de 6 meses de edad tenían ≥ 37 semanas de edad gestacional.
† Las exposiciones para el grupo de 2 a menos de 4 meses de edad son predicciones basadas en simulaciones del modelo de farmacocinética poblacional que incorpora datos para este grupo etario.
‡ Valores basados en modelos farmacocinéticos poblacionales que incorporan los datos de pacientes de 4 a <6 meses de edad del Ensayo 8.
§ Valor basado en datos de un solo paciente; desviación estándar no informada.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh, puntuación de 7 a 9) tuvieron una C_{max} de ivacaftor similar, pero tuvieron un aumento de aproximadamente el doble en el ABC_{0-∞} de ivacaftor en comparación con sujetos sanos de características demográficas similares. Según simulaciones de estos resultados, se recomienda una reducción de la dosis de KALYDECO a un comprimido o un sobre de gránulos una vez al día para pacientes de 6 meses o más con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh) en la farmacocinética de ivacaftor, pero se espera que el aumento del ABC_{0-∞} de ivacaftor sea inferior al doble. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve de 6 meses o más. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática aguda (Clase C de Child-Pugh, puntuación de 10 a 15) en la farmacocinética de ivacaftor. Se desconoce la magnitud del aumento de la exposición en estos pacientes, pero se espera que sea sustancialmente mayor que la observada en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Como se espera que los beneficios superen los riesgos, KALYDECO se debe usar con precaución en pacientes de 6 meses o más con insuficiencia hepática aguda, la dosis en estos pacientes debe ser un comprimido o un sobre de gránulos administrados una vez al día o con menos frecuencia [consulte Posología y Administración (2.3) y Uso en Poblaciones Específicas (8.6)]. KALYDECO no está recomendado en pacientes desde 1 mes hasta menos de 6 meses con cualquier nivel de insuficiencia hepática.

Pacientes con Insuficiencia Renal

KALYDECO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o aguda (depuración de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal. No se recomiendan ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve y moderada debido a la eliminación mínima de

ivacaftor y sus metabolitos en la orina (solo el 6.6 % de la radioactividad total se recuperó en la orina en un estudio farmacocinético en seres humanos); sin embargo, se recomienda precaución al administrar KALYDECO a pacientes con insuficiencia renal aguda o insuficiencia renal en etapa terminal.

Pacientes Masculinos y Femeninos

El efecto del género en la farmacocinética de KALYDECO se evaluó utilizando la farmacocinética poblacional de datos provenientes de estudios clínicos con KALYDECO. No es necesario ajustar la dosis en función del género.

Estudios de Interacciones Farmacológicas

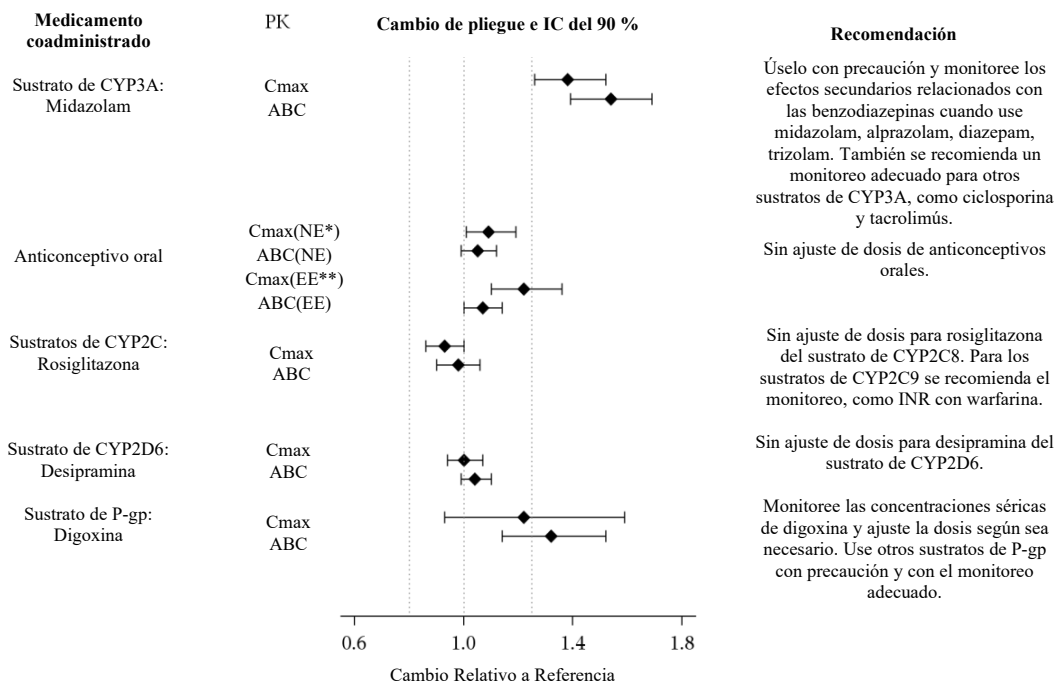
Los estudios de interacciones farmacológicas se realizaron con KALYDECO y otros medicamentos que probablemente se administren de forma conjunta o que se usen comúnmente como sondas para estudios de interacción farmacocinética [consulte *Interacciones con el Medicamento (7)*].

A continuación, se presentan recomendaciones de dosificación basadas en estudios clínicos o posibles interacciones farmacológicas con KALYDECO.

Posibilidad de que Ivacaftor Afecte a Otros Medicamentos

Según los resultados *in vitro*, ivacaftor y el metabolito M1 tienen la posibilidad de inhibir CYP3A y P-gp. Los estudios clínicos demostraron que KALYDECO es un inhibidor débil de CYP3A y P-gp, pero no un inhibidor de CYP2C8. Los estudios *in vitro* sugieren que ivacaftor y M1 pueden inhibir CYP2C9. *In vitro*, ivacaftor, M1 y M6 no fueron inductores de las isoenzimas CYP. Las recomendaciones de dosificación para los medicamentos administrados de forma conjunta con KALYDECO se muestran en la Figura 2.

Figura 2: Efecto de KALYDECO sobre Otros Medicamentos



Nota: Se utilizan como referencia los datos obtenidos con sustratos, pero sin la administración de forma conjunta con KALYDECO.

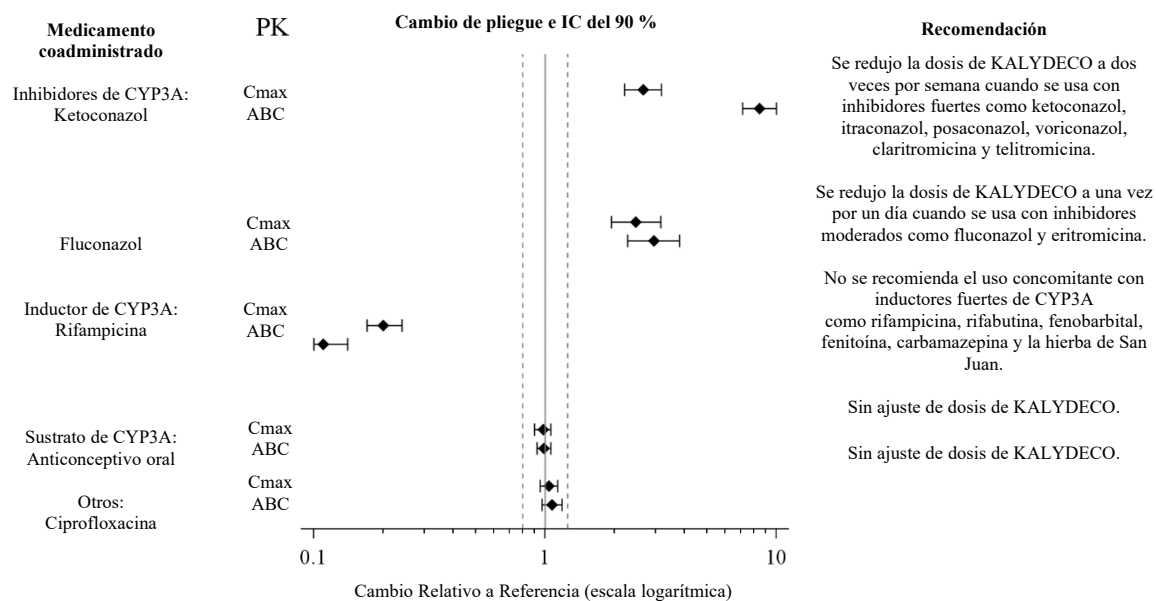
* NE: Noretindrona; ** EE: Etinilestradiol

Las líneas verticales están en 0.8, 1.0 y 1.25, respectivamente.

Posibilidad de que Otros Medicamentos Afecten a Ivacaftor

Los estudios *in vitro* mostraron que ivacaftor y el metabolito M1 eran sustratos de las enzimas CYP3A (es decir, CYP3A4 y CYP3A5). La exposición a ivacaftor disminuye con los inductores de CYP3A concomitantes y aumenta con los inhibidores de CYP3A concomitantes [consulte *Posología y Administración (2.4) e Interacciones con el Medicamento (7)*]. Las recomendaciones de dosificación de KALYDECO para la administración de forma conjunta con otros medicamentos se muestran en la Figura 3.

Figura 3: Efecto de Otros Medicamentos sobre KALYDECO



Nota: Se utilizan como referencia los datos obtenidos con KALYDECO sin la administración de forma conjunta de inductores o inhibidores. Las líneas verticales están 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 con dosis orales de ivacaftor de hasta 200 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente igual a 1 y 4 veces la MRHD según la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos).

Ivacaftor no fue genotóxico en los siguientes ensayos: Test de Ames para mutación de genes bacterianos, ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hámster chino y test de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Ivacaftor afectó los índices de rendimiento reproductivo y de fertilidad en ratas macho y hembra con dosis de 200 mg/kg/día (lo que produjo exposiciones de aproximadamente 8 y 5 veces, respectivamente, la exposición que se produce con la MRHD, según la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales). Se observaron aumentos en el diestro prolongado en hembras con dosis de 200 mg/kg/día. Ivacaftor también aumentó el número de hembras con todos los embriones no viables y disminuyó los cuerpos lúteos, las implantaciones y los embriones viables en ratas con dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la MRHD, según la suma de las ABC de ivacaftor y sus principales metabolitos) cuando se dosificó a las madres antes del embarazo temprano y durante este. Estos deterioros de la fertilidad y el rendimiento reproductivo en ratas macho y hembra con dosis de 200 mg/kg/día se atribuyeron a una toxicidad aguda. No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina ni sobre los índices de rendimiento reproductivo con dosis ≤ 100 mg/kg/día (lo que produjo exposiciones de aproximadamente 6 y 3 veces, respectivamente, la exposición que se produce con la MRHD, según la suma de las ABC de ivacaftor y sus metabolitos principales).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayos en Pacientes con FQ que Tienen una Mutación G551D en el Gen CFTR

Rango de dosis:

El rango de dosis para el programa clínico consistió principalmente en un ensayo cruzado, doble ciego y controlado con placebo en 39 pacientes adultos (edad media de 31 años) caucásicos con FQ que tenían un FEV₁ ≥ 40 % del valor previsto. Veinte pacientes con una mediana del FEV₁ previsto al inicio del 56 % (rango: 42 % a 109 %) recibieron 25 mg, 75 mg o 150 mg de KALYDECO o placebo cada 12 horas durante 14 días y 19 pacientes con una mediana de FEV₁ previsto al inicio del 69 % (rango: 40 % a 122 %) recibieron 150 mg 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 mejoras nominales de la función pulmonar (FEV₁ previo a la dosis) y en cambios de los parámetros farmacodinámicos (cloruro en el sudor y diferencia de potencial nasal). El régimen de dosificación de dos veces al día se basó principalmente en una semivida plasmática de eliminación aparente de aproximadamente 12 horas.

Eficacia:

La eficacia de KALYDECO en pacientes con FQ que tienen una mutación G551D en el gen CFTR se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 213 pacientes clínicamente estables con FQ (109 recibieron 150 mg de KALYDECO dos veces al día). Todos los pacientes elegibles de estos ensayos se incluyeron en un estudio de extensión abierto.

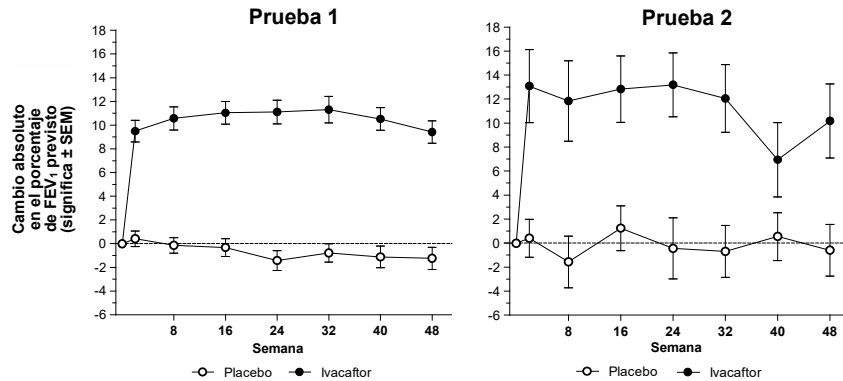
El Ensayo 1 evaluó a 161 pacientes con FQ que tenían 12 años de edad o más (edad media de 26 años) con FEV₁ en la selección entre el 40 y el 90 % del valor previsto [media del FEV₁ del 64 % del valor previsto al inicio (rango: 32 % a 98 %)]. El Ensayo 2 evaluó a 52 pacientes que tenían entre 6 y 11 años de edad (edad media de 9 años) con FEV₁ en la selección entre el 40 y el 105 % del valor previsto [media del FEV₁ del 84 % del valor previsto al inicio (rango: 44 % a 134 %)]. Se excluyeron a los pacientes que tenían *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* persistentes aislados del esputo en la selección y a aquellos con función hepática anormal definida como 3 o más pruebas de función hepática (ALT, AST, AP, GGT, bilirrubina total) con resultados ≥ 3 veces el ULN.

Los pacientes en ambos ensayos fueron aleatorizados 1:1 para recibir 150 mg de KALYDECO o placebo cada 12 horas con alimentos que contengan grasas durante 48 semanas, además de las terapias prescritas para la FQ (p. ej., tobramicina, dornasa alfa). No se permitió el uso de solución salina hipertónica nebulizada.

El criterio de valoración principal de la eficacia en ambos estudios fue la mejora de la función pulmonar determinada por el cambio absoluto medio del porcentaje de FEV₁ previsto antes de la dosis desde el inicio hasta las 24 semanas de tratamiento.

En ambos estudios, el tratamiento con KALYDECO dio como resultado una mejora significativa en el FEV₁. La diferencia entre el tratamiento con KALYDECO y el tratamiento con placebo para el cambio absoluto medio del porcentaje de FEV₁ previsto desde el inicio 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 persistieron durante 48 semanas. Se observaron mejoras en el porcentaje de FEV₁ previsto independientemente de la edad, la gravedad de la enfermedad, el sexo y la región geográfica.

Figura 4: Cambio Absoluto medio del Porcentaje de FEV₁ previsto,* Desde el Inicio



* El criterio de valoración principal se evaluó en el punto de tiempo de 24 semanas.

Otras variables de eficacia incluyeron el cambio absoluto desde el inicio del cloruro en el sudor [consulte *Farmacología Clínica* (12.2)], el tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar (solo en el Ensayo 1), el cambio absoluto desde el inicio del peso y la mejora desde el inicio del puntaje del Cuestionario Revisado de Fibrosis Quística (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*, CFQ-R), Dominio Respiratorio, una medida de los síntomas respiratorios relevantes para los pacientes con FQ, como tos, producción de esputo y dificultad para respirar. Para los fines del estudio, la exacerbación pulmonar se definió como un cambio en la terapia con antibióticos (vía intravenosa, inhalado u oral) como resultado de 4 o más de 12 signos/síntomas sinopulmonares preespecificados. Los pacientes tratados con KALYDECO demostraron mejoras estadísticamente significativas en el riesgo de exacerbaciones pulmonares, síntomas de FQ (solo en el Ensayo 1) y aumento de peso corporal (Tabla 5). Los datos sobre el peso, cuando se expresaron como índice de masa corporal normalizado por edad y sexo en pacientes de <20 años de edad, fueron consistentes con el cambio absoluto del peso desde el inicio.

Tabla 5: Efecto de KALYDECO sobre Otros Criterios de Validación de la Eficacia en los Ensayos 1 y 2

Criterio de valoración	Prueba 1		Prueba 2	
	Diferencia entre tratamientos* (IC del 95 %)	Valor P	Diferencia entre tratamientos* (IC del 95 %)	Valor P
Cambio absoluto medio del puntaje del CFQ-R, dominio respiratorio (puntos) desde el inicio				
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 †	0.0016	NA	NA
Hasta la Semana 48	0.46 †	0.0012	NA	NA
Cambio absoluto medio del peso corporal (kg) desde el inicio				
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 del 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

IC: intervalo de confianza; NA: no analizado por baja incidencia de eventos.
* Diferencia entre tratamientos = efecto de KALYDECO – efecto del placebo.
† Índice de riesgo para el tiempo 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 tienen 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 y de diseño cruzado en 39 pacientes con FQ (Ensayo 4). Los pacientes que completaron la Parte 1 de este ensayo continuaron con la Parte 2 abierta de 16 semanas del estudio. Las mutaciones estudiadas fueron G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P y G1349D. Consulte *Estudios Clínicos* (14.1) para ver la eficacia en pacientes con una mutación G551D.

Los pacientes tenían 6 años de edad o más (edad media de 23 años) con un FEV₁ ≥40 % en la selección [media del FEV₁ al inicio del 78 % del valor previsto (rango: 43 % a 119 %)]. Se excluyeron a los pacientes con evidencia de colonización con *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* y a aquellos con función hepática anormal definida como 3 o más pruebas de función hepática (ALT, AST, AP, GGT, bilirrubina total) con resultados ≥3 veces el ULN en la selección.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 150 mg de KALYDECO o placebo cada 12 horas con alimentos que contengan grasas durante 8 semanas además de las terapias prescritas para la FQ durante el primer período de tratamiento y se cruzaron con el otro tratamiento durante las segundas 8 semanas. Los dos períodos de tratamiento de 8 semanas estuvieron separados por un período de reposo farmacológico de 4 a 8 semanas. No se permitió el uso de solución salina hipertónica nebulizada.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la mejora de la función pulmonar determinada por el cambio absoluto medio del porcentaje de FEV₁ previsto desde el inicio hasta las 8 semanas de tratamiento. Otras variables de eficacia incluyeron el cambio absoluto desde el inicio del cloruro en el sudor hasta las 8 semanas de tratamiento [consulte *Farmacología Clínica* (12.2)], el cambio absoluto desde el inicio del índice de masa corporal (IMC) a las 8 semanas de tratamiento (incluido el peso corporal a las 8 semanas), y la mejora en la puntuación del CFQ-R, dominio respiratorio, durante las 8 semanas de tratamiento. Para la población general de las 9 mutaciones estudiadas, el tratamiento con KALYDECO en comparación con el tratamiento con placebo dio como resultado una mejora significativa en el porcentaje de FEV₁ previsto [10.7 hasta la Semana 8 ($P < 0.0001$)], IMC [0.66 kg/m² en la Semana 8 ($P < 0.0001$)] y puntuación del CFQ-R, dominio respiratorio, [9.6 hasta la Semana 8 ($P = 0.0004$)]; sin embargo, hubo un alto grado de variabilidad de las respuestas de eficacia entre las 9 mutaciones (Tabla 6).

Tabla 6: Efecto de KALYDECO sobre las Variables de Eficacia en las Poblaciones Generales y para Mutaciones <i>CFTR</i> Específicas						
Mutación (n)	Cambio absoluto del porcentaje de FEV ₁ previsto			IMC (kg/m ²)	Puntuación del CFQ-R, Dominio Respiratorio (Puntos)	Cambio Absoluto del 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 desde el inicio (IC del 95 %) en los pacientes tratados con KALYDECO en comparación con los pacientes 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 por tipos de mutación (n) Los resultados se muestran como cambio medio (mínimo, máximo) desde el inicio para los 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)
* El resultado del aumento de peso como componente del índice de masa corporal fue consistente con el IMC. † n=36 para el análisis del cambio absoluto del cloruro en el sudor. ‡ No se realizaron pruebas estadísticas debido al pequeño número de mutaciones individuales. § Refleja los resultados de un paciente con la mutación <i>G551S</i> con datos en el punto de tiempo de 8 semanas. ¶ n=3 para el análisis del cambio absoluto del cloruro en el sudor.						

14.3 Ensayo en Pacientes con FQ que Tienen una Mutación *R117H* en el Gen *CFTR*

La eficacia y la seguridad de KALYDECO en pacientes con FQ que tienen 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 69 pacientes completaron 24 semanas de tratamiento. Dos pacientes interrumpieron el estudio y 8 pacientes no completaron el tratamiento debido a la finalización del estudio. El Ensayo 5 evaluó a 69 pacientes clínicamente estables con FQ que tenían 6 años de edad o más (edad media de 31 años). Los pacientes que tenían 12 años o más tenían un FEV₁ en la selección de entre el 40 y el 90 % del valor previsto, y los pacientes que tenían entre 6 y 11 años de edad tenían FEV₁ en la selección de entre el 40 y el 105 % del valor previsto. La media general del FEV₁ fue del 73 % del valor previsto en el inicio (rango: 33 % a 106 %). Los pacientes tenían un IMC bien conservado (media general: 23.76 kg/m²) y una alta proporción tenía suficiencia pancreática según lo evaluado por una baja tasa de uso de terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (pancreatina: 11.6 %; pancrelipasa: 5.8 %). Se excluyeron a los pacientes que tenían *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* persistentes aislados del esputo en la selección y a aquellos con función hepática anormal definida como 3 o más pruebas de función hepática (ALT, AST, AP, GGT, bilirrubina total) con resultados ≥ 3 veces el ULN.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 150 mg de KALYDECO (n=34) o placebo (n=35) cada 12 horas con alimentos que contengan grasas durante 24 semanas además de las terapias prescritas para la FQ.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la mejora de la función pulmonar determinada por el cambio absoluto medio del porcentaje de FEV₁ previsto desde el inicio hasta las 24 semanas de tratamiento. La diferencia entre tratamientos del cambio absoluto del porcentaje de FEV₁ previsto hasta la Semana 24 fue de 2.1 puntos porcentuales (análisis realizado con el conjunto de análisis completo que incluía a los 69 pacientes) y no alcanzó significación estadística (Tabla 7).

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

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

Tabla 7: Efecto de KALYDECO en la Población General (Porcentaje del FEV ₁ Previsto, Puntuación del CFQ-R, Dominio Respiratorio, y Cloruro en el Sudor) y en Subgrupos Relevantantes durante 24 Semanas										
Cambio Absoluto hasta la Semana 24*: Todos los Pacientes Aleatorizados										
		% de FEV ₁ Previsto (Puntos Porcentuales)			Puntuación del CFQ-R, Dominio Respiratorio (Puntos)			Cloruro en el Sudor (mmol/l)		
Subgrupo Parámetro	Medicamento del Estudio	n	Media	Diferencia entre Tratamientos (IC del 95 %)	n	Media	Diferencia entre Tratamientos (IC del 95 %)	n	Media	Diferencia entre Tratamientos (IC del 95 %)
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 Estado 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 inicial										
<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 a 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 MMRM con efectos fijos por tratamiento, edad, semana, valor basal, tratamiento por semana y sujeto como efecto aleatorio.

[†] (n=54) Estado poli-T confirmado por genotipificación.

14.4 Ensayo en Pacientes con FQ Heterocigóticos para la Mutación *F508del* y una Segunda Mutación con Respuesta Prevista a Ivacaftor

La eficacia y la seguridad de KALYDECO y un producto combinado que contiene ivacaftor en 246 pacientes con FQ se evaluó en un ensayo clínico de diseño cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 periodos, 3 tratamientos y 8 semanas (Ensayo 7). Las mutaciones con respuesta prevista a ivacaftor se seleccionaron para el estudio en función del fenotipo clínico (suficiencia pancreática), los datos de biomarcadores (cloruro en el sudor) y la respuesta *in vitro* a ivacaftor.

Los pacientes elegibles eran heterocigóticos para la mutación *F508del* con una segunda mutación con respuesta prevista a ivacaftor. De los 244 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, que fueron aleatorizados y dosificados, 146 pacientes tenían una mutación en el sitio de empalme y 98 pacientes tenían una mutación de cambio de sentido, como segundo alelo. 156 pacientes recibieron KALYDECO y 161 pacientes recibieron placebo. Los pacientes tenían 12 años o más (edad media de 35 años [rango 12 a 72]) y tenían un porcentaje de FEV₁ previsto en la selección de entre 40 y 90 [media del ppFEV₁ al inicio del estudio de 62 (rango: 35 a 94)]. Se excluyeron 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. La función hepática anormal se definió como 2 o más pruebas de función hepática (ALT, AST, ALP, GGT) de ≥ 3 veces el ULN, bilirrubina total de ≥ 2 veces el ULN, o un aumento único en ALT/AST de ≥ 5 veces el ULN.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio absoluto medio del porcentaje de FEV₁ previsto desde el inicio promediado en las Semanas 4 y 8 de tratamiento. El criterio de valoración secundario clave de la eficacia fue el cambio absoluto de la puntuación del CFQ-R, dominio respiratorio, desde el inicio del estudio promediado en las Semanas 4 y 8 de tratamiento. Para la población general, el tratamiento con KALYDECO en comparación con el placebo dio como resultado una mejora significativa en el ppFEV₁ [4.7 puntos porcentuales desde el inicio del estudio hasta el promedio de la Semana 4 y la Semana 8 ($P < 0.0001$)] y la puntuación del CFQ-R, dominio respiratorio, [9.7 puntos desde el inicio 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 en el sitio de empalme y mutaciones de cambio de sentido (Tabla 8).

Tabla 8: Efecto de KALYDECO sobre las Variables de Eficacia			
Mutación (n)	Cambio Absoluto del porcentaje de FEV₁ previsto **	Cambio Absoluto en la Puntuación del CFQ-R, Dominio Respiratorio, (Puntos) **	Cambio Absoluto del 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 (IC del 95 %) desde el inicio del estudio entre los pacientes tratados con KALYDECO y los tratados con placebo:			
	5.4 (4.1, 6.8)	8.5 (5.3, 11.7)	-2.4 (-5.0, 0.3)
Por mutación en el sitio de empalme individual (n). Los resultados se muestran como el cambio medio (mínimo, máximo) desde el inicio del estudio para los pacientes tratados con KALYDECO			
<i>2789+5G→A (28)</i>	5.1 (-7.1, 17.0)	8.6 (-5.6, 27.8)	0.4 (-7.5, 8.8)
<i>3272-26A→G (23)</i>	3.5 (-9.1, 16.0)	8.0 (-11.1, 27.8)	-2.3 (-25.0, 11.8)
<i>3849+10kbC→T (40)</i>	5.1 (-6.8, 16.2)	7.5 (-30.6, 55.6)	-4.6 (-80.5, 23.0)
<i>711+3A→G (2)</i>	9.2 (8.9, 9.6)	-8.3 (-13.9, -2.8)	-9.9 (-13.5, -6.3)
<i>E831X (1)</i>	7.1 (7.1, 7.1)	0.0 (0.0, 0.0)	-7.8 (-7.8, -7.8)
Mutaciones con cambio de sentido (n=62 para IVA y n=63 para PBO) Los resultados se muestran como la diferencia del cambio medio (IC del 95 %) desde el inicio del estudio entre los pacientes tratados con KALYDECO y 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 cambio de sentido individual (n). Los resultados se muestran como el cambio medio (mínimo, máximo) desde el inicio del estudio para los pacientes tratados con KALYDECO			
<i>D579G (2)</i>	13.3 (12.4, 14.1)	15.3 (-2.8, 33.3)	-30.8 (-36.0, -25.5)
<i>D1152H (15)</i>	2.4 (-5.0, 10.2)	13.7 (-16.7, 50.0)	-4.8 (-22.0, 3.0)
<i>A455E (14)</i>	3.7 (-6.6, 19.7)	6.8 (-13.9, 33.3)	7.5 (-16.8, 16.0)
<i>L206W (2)</i>	4.2 (2.5, 5.9)	12.5 (-5.6, 30.6)	3.9 (-8.3, 16.0)
<i>P67L (12)</i>	4.3 (-2.5, 25.7)	10.8 (-12.5, 36.1)	-10.5 (-34.8, 9.8)
<i>R1070W (1)</i>	2.9 (2.9, 2.9)	44.4 (44.4, 44.4)	0.3 (0.3, 0.3)
<i>R117C (1)</i>	3.5 (3.5, 3.5)	22.2 (22.2, 22.2)	-36.0 (-36.0, -36.0)
<i>R347H (3)</i>	2.5 (-0.6, 6.9)	6.5 (5.6, 8.3)	-19.2 (-25.8, -7.0)
<i>R352Q (2)</i>	4.4 (3.5, 5.3)	9.7 (8.3, 11.1)	-21.9 (-45.5, 1.8)
<i>S945L (9)</i>	8.8 (-0.2, 20.5)	10.6 (-25.0, 27.8)	-30.8 (-50.8, -17.3)
<i>S977F (1)</i>	4.3 (4.3, 4.3)	-2.8 (-2.8, -2.8)	-19.5 (-19.5, -19.5)
* Promedio de los valores de las Semanas 4 y 8. † El cambio absoluto del ppFEV ₁ por mutaciones individuales es un análisis <i>ad hoc</i> . ‡ El cambio absoluto de la puntuación del CFQ-R, dominio respiratorio, y el cambio absoluto del cloruro en el sudor por subgrupos de mutación y por mutaciones individuales son análisis <i>ad hoc</i> .			

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

14.5 Ensayo en Pacientes Homocigóticos para la Mutación *F508del* en el Gen *CFTR*

El Ensayo 3 fue un ensayo de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 16 semanas de duración en 140 pacientes con FQ de 12 años de edad o más que eran homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* y que tenían una FEV₁ ≥40 % del valor previsto. Los pacientes fueron aleatorizados 4:1 para recibir 150 mg de KALYDECO (n=112) cada 12 horas o placebo (n=28) además de las terapias prescritas para la FQ. La edad media de los pacientes inscritos fue de 23 años y la media de la FEV₁ inicial fue del 79 % del valor previsto (rango del 40 % al 129 %). Al igual que en los Ensayos 1 y 2, se excluyeron a los pacientes que tenían *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* persistentes aislados del esputo en la selección y a aquellos con función hepática anormal definida como 3 o más pruebas de función hepática (ALT, AST, AP, GGT, bilirrubina total) con resultados ≥3 veces el ULN. No se permitió el uso de solución salina hipertónica nebulizada.

El criterio de valoración principal fue la mejora de la función pulmonar determinada por el cambio absoluto medio del porcentaje de FEV₁ previsto desde el inicio hasta la Semana 16. La diferencia entre el tratamiento y el placebo para el cambio absoluto medio del porcentaje de FEV₁ previsto hasta la Semana 16 en pacientes con FQ homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* fue de 1.72 puntos porcentuales (1.5 % y -0.2 % para pacientes en los grupos tratados con KALYDECO y con placebo, respectivamente) y no alcanzó significación estadística (Tabla 9).

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

Tabla 9: Efecto de KALYDECO en la Población General (Porcentaje de FEV ₁ Previsto, Puntuación del CFQ-R, Dominio Respiratorio, y Cloruro en el Sudor) durante 16 Semanas										
Cambio Absoluto hasta la Semana 16*: Conjunto de Análisis Completo										
		% de FEV ₁ Previsto (Puntos Porcentuales)			Puntuación del CFQ-R, Dominio Respiratorio (Puntos)			Cloruro en el Sudor (mmol/l)		
Subgrupo Parámetro	Medicamento del Estudio	n	Media	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	n	Media	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	n	Media	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)
F508del homocigótico										
	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 MMRM con efectos fijos por tratamiento, edad, semana, valor basal, tratamiento por semana y sujeto como efecto aleatorio.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos KALYDECO (ivacaftor) se presentan como comprimidos en forma de cápsula, recubiertos con una película de color celeste y contienen 150 mg de ivacaftor. Cada comprimido está impreso con los caracteres "V 150" en una cara y es liso en la otra, y está envasado de la siguiente manera:

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

Los gránulos orales KALYDECO (ivacaftor) se suministran como gránulos pequeños, de color blanco a blanquecino y se presentan en sobres de dosis unitaria de la siguiente manera:

Caja de 56 unidades (contiene 56 sobres de dosis unitaria de 5.8 mg de ivacaftor por sobre) **NDC 51167-785-01**
 Caja de 56 unidades (contiene 56 sobres de dosis unitaria de 13.4 mg de ivacaftor por sobre) **NDC 51167-770-01**
 Caja de 56 unidades (contiene 56 sobres de dosis unitaria de 25 mg de ivacaftor por sobre) **NDC 51167-600-01**
 Caja de 56 unidades (contiene 56 sobres de dosis unitaria de 50 mg de ivacaftor por sobre) **NDC 51167-300-01**
 Caja de 56 unidades (contiene 56 sobres de dosis unitaria de 75 mg de ivacaftor por sobre) **NDC 51167-400-01**

Almacenar a 20 °C-25 °C (68 °F-77 °F); excursiones permitidas a 15 °C-30 °C (59 °F-86 °F) [consulte Temperatura Ambiente Controlada de la USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el Paciente).

Elevaciones de Transaminasas (ALT o AST) y Monitoreo

Informe a los pacientes que se han producido elevaciones de los resultados de las pruebas hepáticas en pacientes tratados con KALYDECO. Se realizarán pruebas de función hepática antes de iniciar KALYDECO, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las pruebas de función hepática en pacientes con antecedentes de elevaciones de transaminasas [consulte *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Reacciones de Hipersensibilidad, que incluyen Anafilaxia

Con el uso de KALYDECO son posibles las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia. Informe a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, como erupción, urticaria, picazón, hinchazón de la cara, opresión en el pecho y sibilancias. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de KALYDECO inmediatamente y que se comuniquen con su médico o acudan a una sala de emergencias si se presentan estos síntomas.

Interacciones del Medicamento con Inductores e Inhibidores de CYP3A

Pídales a los pacientes que le informen todos los medicamentos que están tomando, incluidos los suplementos a base de hierbas o las vitaminas. No se recomienda la administración de forma conjunta de KALYDECO con inductores fuertes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan), ya que pueden reducir la eficacia terapéutica de KALYDECO. Se recomienda reducir la dosis cuando los pacientes de 6 meses de edad o más toman inhibidores fuertes de CYP3A concomitantes, como ketoconazol, o inhibidores moderados de CYP3A, como fluconazol [consulte *Posología y Administración (2.4)*, *Interacciones con el Medicamento (7.1)*]. No se recomienda el tratamiento con KALYDECO en pacientes desde 1 mes hasta menos de 6 meses que estén tomando inhibidores moderados o fuertes de CYP3A concomitantes. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contengan toronja (pomelo) [consulte *Interacciones con el Medicamento (7.1, 7.2)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Preguntar o evaluar si los pacientes tienen insuficiencia hepática. Reduzca la dosis de KALYDECO en pacientes de 6 meses de edad o más con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh, puntuación de 7 a 9) a un comprimido o un sobre de gránulos una vez al día. KALYDECO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática aguda (Clase C de Child-Pugh, puntuación de 10 a 15); sin embargo, se espera que la exposición sea sustancialmente mayor que la observada en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Como se espera que los beneficios superen los riesgos, KALYDECO debe usarse con precaución y en una dosis reducida en pacientes de 6 meses de edad o más con insuficiencia hepática aguda [consulte *Posología y Administración (2.3)*]. No se recomienda el tratamiento con KALYDECO en pacientes desde 1 mes hasta menos de 6 meses con signos de insuficiencia hepática. No se recomienda ajustar la dosis para pacientes de 6 meses o más con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh, puntuación de 5 a 6) [consulte *Uso en Poblaciones Específicas (8.6)*].

Conducción y Operación de Maquinaria

Se han informado mareos en pacientes que reciben KALYDECO, lo que podría influir en la capacidad para conducir u operar máquinas [consulte *Reacciones Adversas (6.1)*]. Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni operen máquinas si experimentan mareos hasta que los síntomas desaparezcan.

Administración

Comprimidos KALYDECO (ivacaftor) de 150 mg

Informe a los pacientes que el cuerpo absorbe mejor el comprimido KALYDECO cuando se toma con alimentos que contienen grasas. Una dieta típica de FQ satisfará este requisito. Los ejemplos incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza de queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso y yogur), etc.

Gránulos orales KALYDECO (ivacaftor) de 5.8 mg, 13.4 mg, 25 mg, 50 mg o 75 mg

Informar a los pacientes y cuidadores que los gránulos orales KALYDECO deben mezclarse con una cucharadita (5 ml) de alimento blando o líquido apropiado para la edad y consumirse por completo para garantizar la administración de la dosis completa. Los alimentos o líquidos deben estar a temperatura ambiente o por debajo de

esta. Una vez mezclado, el producto ha demostrado ser estable durante una hora, por lo que debe consumirse durante este periodo. Algunos ejemplos de alimentos blandos o líquidos apropiados pueden incluir puré de frutas o verduras, yogur, puré de manzana, agua, leche materna, fórmula para lactantes, leche o jugo.

Informe a los pacientes y cuidadores que el cuerpo absorbe mejor KALYDECO cuando se toma con alimentos que contienen grasas; por lo tanto, los gránulos orales de KALYDECO deben tomarse justo antes o justo después de consumir alimentos que contengan grasas. Una dieta típica de FQ satisfará este requisito. Los ejemplos incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza de queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso, yogur, leche materna y fórmula para lactantes), etc.

Se debe informar a los pacientes sobre qué hacer en caso de que omitan una dosis de KALYDECO:

- En caso de que se omita una dosis de KALYDECO dentro de las 6 horas posteriores a la hora en que se toma habitualmente, se debe indicar a los pacientes que tomen la dosis prescrita de KALYDECO con alimentos que contengan grasas lo antes posible.
- Si han pasado más de 6 horas desde la toma habitual de KALYDECO, NO se debe tomar la dosis omitida y el paciente debe continuar con el calendario de dosificación habitual.
- Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen preguntas.

Cataratas

Informe a los pacientes que se han observado anomalías en el cristalino del ojo (cataratas) en algunos niños y adolescentes que reciben KALYDECO. Se deben realizar exámenes oftalmológicos de referencia y de seguimiento en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con KALYDECO [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*].



Fabricado para
Vertex Pharmaceuticals Incorporated
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210

KALYDECO, VERTEX y el logotipo triangular de VERTEX son marcas comerciales registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Todas las demás marcas comerciales a las que se hace referencia aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2023 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS
VXR-US-21-1900190 (v6.0)

Información para el Paciente
KALYDECO® (kuh-LYE-deh-koh)
Comprimidos orales (ivacaftor)
Gránulos orales (ivacaftor)

¿Qué es KALYDECO?

- KALYDECO es un medicamento recetado que se utiliza para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 1 mes de edad en adelante que tienen al menos una mutación en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés) que responda a KALYDECO.
- Consulte a su médico para saber si tiene una mutación genética de la FQ indicada.

Se desconoce si KALYDECO es seguro y eficaz en niños menores de 1 mes de edad.

Antes de tomar KALYDECO, infórmelo a su médico acerca de todas sus condiciones médicas, incluido si usted:

- tiene problemas de hígado o riñón
- es alérgico a KALYDECO o a cualquiera de los ingredientes de KALYDECO. Consulte la Información para el Paciente para revisar la lista de ingredientes
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si KALYDECO dañará al bebé nonato. Usted y su médico deben decidir si tomará KALYDECO mientras está embarazada
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si KALYDECO pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará KALYDECO mientras amamanta

Infórmelo a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

KALYDECO puede alterar el funcionamiento de otros medicamentos, y estos pueden interferir en el funcionamiento de KALYDECO. Pídale a su médico o farmacéutico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

En especial, debe informarle a su médico si usted toma:

- los antibióticos rifampicina (RIFAMATE®, RIFATER®) o rifabutina (MYCOBUTIN®)
- medicamentos para las convulsiones como fenobarbital, carbamazepina (TEGRETOL®, CARBATROL®, EQUETRO®) o fenitoína (DILANTIN®, PHENYTEK®)
- hierba de San Juan
- medicamentos antifúngicos como ketoconazol, itraconazol (SPORANOX®), posaconazol (NOXAFIL®), voriconazol (VFEND®) o fluconazol (DIFLUCAN®)
- antibióticos como telitromicina, claritromicina (por ejemplo, BIAXIN®) o eritromicina (por ejemplo, ERY-TAB®)

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico y al farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar KALYDECO?

- Tome KALYDECO tal y como se lo indique su médico.
- Tome sus dosis de KALYDECO con 12 horas de diferencia.
- **Siempre tome los comprimidos o gránulos orales KALYDECO con alimentos que contengan grasas.** Los ejemplos de alimentos que contienen grasas incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza de queso y productos lácteos enteros, como leche entera, queso, yogur, leche materna o fórmula para lactantes.
- Comprimidos KALYDECO (6 años o más):
 - Cada caja de KALYDECO contiene 4 blísters individuales.
 - Cada blíster contiene 14 comprimidos: 7 dosis de la mañana y 7 dosis de la noche.
 - Por la mañana, despegue el soporte de papel de un blíster para retirar 1 comprimido KALYDECO y tómelolo con alimentos que contengan grasas.
 - Por la noche, 12 horas después, abra otro blíster para sacar 1 comprimido KALYDECO y tómelolo con alimentos que contengan grasas.
 - Trague los comprimidos KALYDECO enteros.
 - Puede cortar a lo largo de la línea punteada para sacar sus dosis del blíster
- Gránulos Orales KALYDECO (desde 1 mes hasta menos de 6 años):
 - Sostenga el sobre con la línea de corte hacia arriba.
 - Agite el sobre suavemente para asentar los gránulos KALYDECO.
 - Abra o corte el sobre por la línea de corte.
 - Vierta con cuidado todos los gránulos KALYDECO del sobre en 1 cucharadita de alimento blando o líquido. Los alimentos o líquidos deben estar a temperatura ambiente o por debajo de esta. Algunos ejemplos de alimentos blandos o líquidos incluyen frutas o vegetales hechos puré, yogur, puré de manzana, agua, leche materna, fórmula para lactantes, leche o jugo.
 - Mezcle los gránulos KALYDECO con alimento blando o líquido.

- Después de mezclar, administre KALYDECO dentro de 1 hora de haberlo preparado. Asegúrese de que se tome todo el medicamento.
- Administre al niño alimentos que contengan grasas justo antes o justo después de la dosis de gránulos KALYDECO. Los ejemplos de alimentos que contienen grasas incluyen huevos, mantequilla, mantequilla de maní, pizza de queso y productos lácteos enteros, como leche entera, queso, yogur, leche materna y fórmula para lactantes.
- Si omite una dosis de KALYDECO y está **dentro de las 6 horas** siguientes al horario en el que normalmente la toma, tome la dosis de KALYDECO como se le recetó, con un alimento que contenga grasas, lo antes posible.
- Si olvida tomar una dosis de KALYDECO y ya pasaron **más de 6 horas** después del horario en el que normalmente la toma, **sáltese** solo esa dosis y tome la siguiente dosis a la hora que siempre la toma. **No** tome dos dosis juntas para compensar una dosis que omitió.

¿Qué debo evitar cuando tomo KALYDECO?

- KALYDECO puede provocar mareos en algunas personas que lo toman. Si experimenta mareos, no conduzca ni opere maquinaria hasta que los síntomas mejoren.
- Evite los alimentos o bebidas que contengan toronja (pomelo) mientras toma KALYDECO.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KALYDECO?

KALYDECO puede causar efectos secundarios graves, que incluyen lo siguiente:

- **Aumento de las enzimas hepáticas en sangre**, que ha ocurrido en personas tratadas con KALYDECO. El médico le realizará análisis de sangre para controlar el hígado:
 - antes de comenzar a tomar KALYDECO
 - cada tres meses durante el primer año de tomar KALYDECO
 - cada año mientras está tomando KALYDECO

En el caso de personas que han tenido niveles altos de enzimas hepáticas anteriormente, es posible que el médico les haga análisis de sangre con mayor frecuencia para controlar el hígado.

Llame al médico inmediatamente si presenta algunos de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- dolor o molestia en el área (abdominal) superior derecha del estómago
- piel o la parte blanca del ojo de color amarillo
- pérdida del apetito
- náuseas o vómitos
- orina oscura, de color ámbar
- **Reacciones alérgicas graves** han ocurrido en personas que recibieron tratamiento con KALYDECO. Llame a su proveedor de atención médica o diríjase inmediatamente a la sala de emergencias si presenta síntomas de una reacción alérgica. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir:
 - erupción o urticaria
 - opresión en el pecho o la garganta, o dificultad para respirar
 - aturdimiento o mareo
- **Anomalías en el cristalino (catarata)** que han ocurrido en algunos niños y adolescentes que recibieron tratamiento con KALYDECO. Su médico debe realizar exámenes oculares antes del tratamiento con KALYDECO, y durante este, para ver si tiene cataratas.

Los efectos secundarios más frecuentes de KALYDECO incluyen:

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| ● dolor de cabeza | ● diarrea |
| ● infección de las vías respiratorias superiores (resfrío común), que incluye: dolor de garganta, congestión nasal o sinusal, o secreción nasal | ● sarpullido |
| ● dolor estomacal (abdominal) | ● náuseas |
| | ● mareos |

Infórmele a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que persiste. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de KALYDECO. Para obtener más información, consulte al médico o al farmacéutico.

No se ha evaluado el uso de KALYDECO en niños de entre uno y seis meses de edad nacidos de un embarazo que duró menos de 37 semanas (edad gestacional).

Llame al médico para obtener asesoramiento acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar KALYDECO?

- Almacene KALYDECO a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de KALYDECO.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los enumerados en el folleto de Información para el Paciente. No use KALYDECO para una afección para la cual no fue recetado. No le administre KALYDECO a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted tiene. Puede hacerles daño.

Puede pedirle al farmacéutico o al médico información sobre KALYDECO escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de KALYDECO?

Comprimidos de ivacaftor:

Principio activo: ivacaftor.

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, succinato de acetato de hipromelosa, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio.

El recubrimiento de la película del comprimido contiene: cera de carnaúba, FD&C Azul #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.

Gránulos orales de ivacaftor:

Principio activo: ivacaftor.

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, succinato de acetato de hipromelosa, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, manitol, sucralosa y lauril sulfato de sodio.



Fabricado para: Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210

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

Todas las demás marcas comerciales a las que se hace referencia aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2023 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

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

Esta Información para el Paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: 09/2023

VXR-US-21-1900190 (v6.0)