

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ivacaftor.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 167,2 mg de lactosa (como monohidrato)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula de color azul claro, con la impresión "V 150" en tinta negra en una cara y nada en la otra (16,5 mm x 8,4 mm en la forma de comprimido modificada).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kalydeco comprimidos está indicado para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores con un peso de 25 kg o más con fibrosis quística (FQ) y una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Kalydeco comprimidos también está indicado para el tratamiento de adultos de 18 años o mayores con fibrosis quística (FQ) y una mutación *R117H* en el gen *CFTR* (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Kalydeco comprimidos también está indicado en un esquema combinado con comprimidos de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con fibrosis quística (FQ) homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* con una de las siguientes mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* y *3849+10kbC→T*.

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir Kalydeco. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado antes de iniciar el tratamiento para confirmar la presencia de una mutación indicada en el gen *CFTR* (ver sección 4.1). Se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada con la mutación *R117H* de acuerdo con las recomendaciones clínicas locales.

Posología

Kalydeco en monoterapia en adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores con un peso de 25 kg o más

La dosis recomendada es un comprimido de 150 mg de Kalydeco por vía oral cada 12 horas (dosis total diaria de 300 mg) con alimentos que contengan grasas (ver Forma de administración).

Kalydeco en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor en adultos y adolescentes de 12 años o mayores

La dosis recomendada es un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor por la mañana y un comprimido de 150 mg de Kalydeco por la noche, con un intervalo de 12 horas aproximadamente y con alimentos que contengan grasas (ver Forma de administración).

Dosis olvidadas

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

Se debe indicar a los pacientes tratados con Kalydeco en combinación con tezacaftor/ivacaftor que no tomen más de una dosis de cualquiera de los comprimidos al mismo tiempo.

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

Kalydeco en monoterapia

En administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A, la dosis de Kalydeco se debe reducir a 150 mg dos veces a la semana (ver las secciones 4.4 y 4.5).

En administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A, la dosis de Kalydeco se debe reducir a 150 mg una vez al día (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Kalydeco en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor

En administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A, no se debe administrar la dosis de la noche de Kalydeco (ver las secciones 4.4 y 4.5). Se debe tomar un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.

En administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A, se debe ajustar la dosis de Kalydeco y de tezacaftor/ivacaftor según las recomendaciones de la Tabla 1 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para el uso concomitante con inhibidores moderados de CYP3A

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
Dosis de la mañana				
Comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	✓	-	✓	-
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	✓	-	✓
Dosis de la noche				
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	-	-	-

* Continuar con la administración de comprimidos de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor o de 150 mg de ivacaftor en días alternos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos muy limitados para pacientes de edad avanzada tratados con ivacaftor (administrado en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor). No se considera necesario ajustar la dosis a menos que presenten insuficiencia hepática moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), se debe reducir la dosis (ver Tabla 2). No hay experiencia del uso de Kalydeco en monoterapia o en combinación con tezacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, no se recomienda su uso a menos que los beneficios superen los riesgos (ver Tabla 2 y las secciones 4.4 y 5.2).

Tabla 2: Recomendaciones posológicas para Kalydeco en monoterapia y en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática

	Kalydeco en monoterapia	Kalydeco en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor
Leve (Child-Pugh Clase A)	Ningún ajuste de la dosis	Ningún ajuste de la dosis
Moderada (Child-Pugh Clase B)	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor una vez al día	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día
Grave (Child-Pugh Clase C)	Dosis inicial: un comprimido de 150 mg de ivacaftor cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad	Dosis inicial: un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kalydeco en monoterapia en niños menores de 6 meses con una mutación de apertura del canal (clase III). No se dispone de datos.

Con Kalydeco comprimidos no se puede conseguir una dosis adecuada para niños menores de 6 años con un peso inferior a 25 kg.

No se ha establecido la eficacia de Kalydeco en monoterapia en pacientes menores de 18 años con una mutación *R117H* en el gen *CFTR*. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.4, 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kalydeco en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros. Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tomarlos.

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Únicamente los pacientes con FQ con una mutación de apertura del canal (clase III): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* o una mutación *G970R* o *R117H* en al menos un alelo del gen *CFTR* fueron incluidos en los estudios 1, 2, 5 y 6 (ver sección 5.1).

En el estudio 5 fueron incluidos cuatro pacientes con la mutación *G970R*. En tres de los cuatro pacientes el cambio en la prueba de cloruro en el sudor fue <5 mmol/l y este grupo no demostró una mejoría clínicamente relevante en VEF_1 después de 8 semanas de tratamiento. No se pudo establecer la eficacia clínica en los pacientes con la mutación *G970R* en el gen *CFTR* (ver sección 5.1).

Los resultados de eficacia de un estudio de fase 2 en pacientes con FQ homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el VEF_1 a lo largo de 16 semanas de tratamiento con ivacaftor en comparación con placebo (ver sección 5.1). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Kalydeco en monoterapia en estos pacientes.

No se demostró la eficacia en pacientes de 6 a 11 años con FQ que presentan una mutación *R117H*, aunque solo dos pacientes adolescentes fueron incluidos en el estudio 6 (ver sección 5.1).

La evidencia de un efecto positivo de ivacaftor ha demostrado ser menor en pacientes con una mutación *R117H-7T* que se asocia a una menor gravedad de la enfermedad (ver sección 5.1). Siempre que sea posible, se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada con la mutación *R117H*, ya que puede ser un dato informativo al considerar el tratamiento en pacientes con una mutación *R117H* (ver sección 4.2).

No se debe prescribir Kalydeco en combinación con tezacaftor/ivacaftor a pacientes con FQ heterocigóticos para la mutación *F508del* con una segunda mutación en el gen *CFTR* que no se mencione en la sección 4.1.

Efecto en las pruebas de la función hepática

Es frecuente el aumento moderado de las aminotransferasas (alanina-aminotransferasa [ALAT] o aspartato-aminotransferasa [ASAT]) en los sujetos con FQ. Se han observado aumentos de las aminotransferasas en algunos pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia y en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor. Por lo tanto, se recomienda realizar las pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En todos los pacientes con antecedentes de aumentos de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente de las pruebas de la función hepática. En caso de un aumento significativo de las aminotransferasas (p. ej., pacientes con ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN], o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración y hacer un seguimiento estrecho de los análisis de laboratorio hasta que remitan las anomalías. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y riesgos de reanudar el tratamiento (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar ivacaftor, en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor, en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución mientras se utiliza ivacaftor, en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor, en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes después de un trasplante de órganos

Ivacaftor, en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor, no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados. Ver sección 4.5 para las interacciones con ciclosporina o tacrolimus.

Interacciones con otros medicamentos

Inductores de CYP3A

La exposición a ivacaftor puede disminuir con el uso concomitante de inductores de CYP3A, pudiendo dar lugar a una posible pérdida de la eficacia de ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la administración de Kalydeco (en monoterapia o en combinación con tezacaftor/ivacaftor) junto con inductores potentes de CYP3A (ver sección 4.5).

Inhibidores de CYP3A

Se debe ajustar la dosis de Kalydeco (en monoterapia o en combinación con tezacaftor/ivacaftor) cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con ivacaftor, en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticoesteroides y la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado al tratamiento. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con ivacaftor, en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor (ver sección 5.3).

Contenido de lactosa

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

Contenido de sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y CYP3A5. Es un inhibidor débil de CYP3A y P-gp y un posible inhibidor de CYP2C9. Los estudios *in vitro* demostraron que ivacaftor no es un sustrato de P-gp.

Medicamentos que afectan a la farmacocinética de ivacaftor

Inductores de CYP3A

La administración conjunta de ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó la exposición a ivacaftor (AUC) en un 89 % y a hidroximetil-ivacaftor (M1), aunque en menor grado que a ivacaftor. No se recomienda la administración conjunta de Kalydeco (en monoterapia o en un

esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor) con inductores potentes de CYP3A, tales como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.4).

No se recomienda un ajuste de la dosis cuando se utilice Kalydeco (en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor) junto con inductores débiles o moderados de CYP3A.

Inhibidores de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A. La administración conjunta con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor (determinada como área bajo la curva [AUC]) en 8,5 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de Kalydeco (en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor) si se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La administración conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor en 3 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de Kalydeco (en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor) en los pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La administración conjunta de ivacaftor con zumo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben de forma moderada CYP3A, puede aumentar la exposición a ivacaftor. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con Kalydeco (en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor, ver sección 4.2).

Ciprofloxacino

La administración conjunta de ciprofloxacino con ivacaftor no afectó a la exposición a ivacaftor. No es necesario ajustar la dosis cuando Kalydeco (en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor) se administra conjuntamente con ciprofloxacino.

Medicamentos a los que afecta ivacaftor

La administración de ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica de los medicamentos que son sustratos sensibles de CYP2C9, y/o P-gp y/o CYP3A, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

Sustratos de CYP2C9

Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, se recomienda controlar la razón internacional normalizada (INR) durante la administración conjunta de warfarina con Kalydeco (en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor). Los otros medicamentos cuya exposición puede verse aumentada incluyen glimepirida y glipizida; estos medicamentos se deben utilizar con precaución.

Digoxina y otros sustratos de P-gp

La administración conjunta con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de la P-gp por ivacaftor. La administración de Kalydeco (en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor) puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos sensibles de P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Se recomienda tener precaución y controlar de forma adecuada cuando se administre junto con digoxina u otros sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho como ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus.

Sustratos de CYP3A

La administración conjunta con midazolam (oral), un sustrato de CYP3A sensible, aumentó la exposición a midazolam en 1,5 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de CYP3A por ivacaftor. No es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A, como midazolam, alprazolam,

diazepam o triazolam, cuando se administran junto con ivacaftor (en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor).

Anticonceptivos hormonales

Se ha estudiado ivacaftor (en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor) con un anticonceptivo oral de estrógeno/progesterona y se observó que no afectaba significativamente a la exposición al anticonceptivo oral. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales.

Capacidad de ivacaftor para interactuar con transportadores

Los estudios *in vitro* demostraron que ivacaftor no es un sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3. Ivacaftor y sus metabolitos son sustratos de BCRP *in vitro*. Debido a su alta permeabilidad intrínseca y baja probabilidad de excretarse de forma intacta, no se espera que la administración conjunta de inhibidores de BCRP altere la exposición de ivacaftor o de su metabolito M1-IVA, ni tampoco que cualquier posible cambio en la exposición de su metabolito M6-IVA sea clínicamente relevante.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de ivacaftor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Kalydeco durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ivacaftor y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que ivacaftor se excreta en la leche de ratas hembra en periodo de lactancia. Por lo tanto, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Kalydeco tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de ivacaftor en la fertilidad en humanos. Ivacaftor tuvo un efecto en la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 6 años o mayores que recibieron ivacaftor en los estudios agrupados de fase 3, controlados con placebo, de 48 semanas de duración que ocurrieron con una incidencia de al menos un 3 % y hasta un 9 % mayor que en el grupo

de placebo fueron cefalea (23,9 %), dolor bucofaríngeo (22,0 %), infección en las vías respiratorias altas (22,0 %), congestión nasal (20,2 %), dolor abdominal (15,6 %), nasofaringitis (14,7 %), diarrea (12,8 %), mareos (9,2 %), exantema (12,8 %) y bacterias en el esputo (12,8 %). El aumento de las aminotransferasas ocurrió en el 12,8 % de los pacientes tratados con ivacaftor frente al 11,5 % de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes de 2 a menos de 6 años las reacciones adversas más frecuentes fueron congestión nasal (26,5 %), infección en las vías respiratorias altas (23,5 %), aumento de las aminotransferasas (14,7 %), exantema (11,8 %) y bacterias en el esputo (11,8 %).

Las reacciones adversas graves observadas en los pacientes que recibieron ivacaftor incluyeron dolor abdominal y aumento de las aminotransferasas (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas observadas con ivacaftor en monoterapia en los ensayos clínicos (estudios controlados con placebo y estudios no controlados) en los que la duración de la exposición a ivacaftor osciló entre 16 semanas y 144 semanas. En la Tabla 3 se proporcionan también las reacciones adversas adicionales observadas con ivacaftor en combinación con tezacaftor/ivacaftor. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia o en combinación con tezacaftor

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías respiratorias altas	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareos	Muy frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído	Frecuentes
	Molestia en el oído	Frecuentes
	Acúfenos	Frecuentes
	Hiperemia de la membrana timpánica	Frecuentes
	Trastorno vestibular	Frecuentes
	Taponamiento del oído	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor bucofaríngeo	Muy frecuentes
	Congestión nasal	Muy frecuentes
	Congestión de los senos paranasales	Frecuentes
	Eritema faríngeo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes
	Náuseas*	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las aminotransferasas	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Muy frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Bulto en la mama	Frecuentes
	Inflamación de la mama	Poco frecuentes
	Ginecomastia	Poco frecuentes
	Trastorno del pezón	Poco frecuentes
	Dolor de pezón	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Bacterias en el esputo	Muy frecuentes

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares

Aumento de las aminotransferasas

Durante los estudios clínicos 1 y 2 controlados con placebo, de 48 semanas de duración, de ivacaftor en monoterapia en pacientes de 6 años o mayores, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 3,7 %, 3,7 % y 8,3 % en los pacientes tratados con ivacaftor y del 1,0 %, 1,9 % y 8,7 % en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Dos pacientes, uno en el grupo de placebo y uno en el grupo de ivacaftor suspendieron de forma definitiva el tratamiento por el aumento de las aminotransferasas, ambos con valores >8 veces el LSN. Ningún paciente tratado con ivacaftor experimentó un aumento de las aminotransferasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >1,5 veces el LSN. En los pacientes tratados con ivacaftor, la mayoría de los aumentos de las aminotransferasas de hasta 5 veces el LSN remitió sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se interrumpió la administración de ivacaftor en la mayoría de los pacientes con un aumento de las aminotransferasas >5 veces el LSN. En todos los casos en los que se interrumpió la administración debido al aumento de las aminotransferasas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4).

Durante los estudios de fase 3, controlados con placebo (hasta 24 semanas), de ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue similar en los pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor en combinación con ivacaftor y en los pacientes tratados con placebo: 0,2 %, 1,0 % y 3,4 % en los pacientes tratados con tezacaftor/ivacaftor en combinación con ivacaftor y 0,4 %, 1,0 % y 3,4 % en los pacientes tratados con placebo. Un paciente (0,2 %) del grupo de tratamiento y 2 pacientes (0,4 %) del grupo de placebo interrumpieron permanentemente el tratamiento debido al aumento de las aminotransferasas. Ningún paciente tratado con tezacaftor/ivacaftor interrumpió el tratamiento debido al aumento de las aminotransferasas.

Población pediátrica

Los datos de seguridad de ivacaftor en monoterapia se evaluaron en 11 pacientes de entre 6 meses y menos de 12 meses de edad, en 19 pacientes de entre 12 meses y menos de 24 meses de edad, en 34 pacientes de entre 2 y menos de 6 años de edad, en 61 pacientes de entre 6 y menos de 12 años de edad y en 94 pacientes de entre 12 y menos de 18 años de edad. Los datos de seguridad de ivacaftor en combinación con tezacaftor/ivacaftor se evaluaron en 98 pacientes de entre 12 y menos de 18 años de edad.

El perfil de seguridad es por lo general coherente entre los pacientes pediátricos de 6 meses o mayores y los pacientes adultos.

Durante el estudio clínico de fase 3, abierto, de 24 semanas de duración, de ivacaftor en monoterapia en 34 pacientes de 2 a menos de 6 años (estudio 7), la incidencia de pacientes que presentaron un aumento de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >3 veces el LSN fue del 14,7 % (5/34). Los 5 pacientes presentaron niveles máximos de ALAT o ASAT >8 veces el LSN, que volvieron a los niveles basales tras interrumpir la administración de ivacaftor granulado. Se suspendió de forma definitiva el tratamiento con ivacaftor en un paciente. En niños de 6 a menos de 12 años, la incidencia de pacientes que presentaron un aumento de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >3 veces el LSN fue del 15,0 % (6/40) en los pacientes tratados con ivacaftor y del 14,6 % (6/41) en los pacientes que recibieron placebo. Un solo paciente tratado con ivacaftor (2,5 %) en este grupo de edad presentó un aumento de ALAT y ASAT >8 veces el LSN. Los aumentos máximos en las pruebas de la función hepática (ALAT o ASAT) fueron en general mayores en los pacientes pediátricos que en los pacientes más mayores. En casi todos los casos en los que se interrumpió la administración debido al aumento de las aminotransferasas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4). Se observaron casos indicativos de reexposición positiva.

Durante el estudio clínico de fase 3, abierto, de 24 semanas de duración, de ivacaftor en pacientes de menos de 24 meses (estudio 8), la incidencia de pacientes que presentaron un aumento de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >3, >5 y >8 veces el LSN fue del 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) y 11,1 % (2/18), respectivamente, en la cohorte de pacientes de 12 meses a menos de 24 meses. En la cohorte de pacientes de 6 meses a menos de 12 meses, un paciente (9,1 %) presentó un aumento de la ALAT de >3 a ≤5 veces el LSN. Ningún paciente presentó un aumento de la bilirrubina total ni suspendió el tratamiento con ivacaftor debido al aumento de las aminotransferasas en ninguna de las cohortes. En los dos pacientes que presentaron un aumento de ALAT o ASAT >8 veces el LSN, se interrumpió el tratamiento y posteriormente se reanudó la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4 para el manejo del aumento de las aminotransferasas).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis de ivacaftor. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales, pruebas de la función hepática y observación del estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR, es decir, ivacaftor *in vitro* aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas (indicadas en la sección 4.1) con una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal. Asimismo, ivacaftor potenció la probabilidad de apertura del canal de R117H del gen *CFTR*, que tiene tanto una probabilidad baja de apertura del canal como una amplitud reducida de corriente del canal (conductancia). La mutación *G970R* causa un defecto de empalme

(*splicing defect*) que da lugar a un nivel bajo o nulo de proteína CFTR en la superficie celular, lo que puede explicar los resultados observados en los sujetos con esta mutación en el estudio 5 (ver Efectos farmacodinámicos y datos de eficacia clínica).

Las respuestas *in vitro* observadas en los experimentos de fijación de membranas de un solo canal utilizando membranas de células de roedores que expresaban las formas de CFTR mutantes no corresponden necesariamente a la respuesta farmacodinámica *in vivo* (por ejemplo, cloruro en el sudor) o al beneficio clínico. No se ha elucidado por completo el mecanismo exacto que lleva a ivacaftor a potenciar la actividad de apertura de formas normales de CFTR y algunas formas de CFTR mutantes en este sistema.

Efectos farmacodinámicos

Ivacaftor en monoterapia

En los estudios 1 y 2 en pacientes con la mutación *G551D* en un alelo del gen *CFTR*, ivacaftor dio lugar a disminuciones rápidas (15 días), sustanciales (el cambio medio del cloruro en el sudor desde valor basal hasta la semana 24 fue de -48 mmol/l [IC del 95 %: -51 ; -45] y de -54 mmol/l [IC del 95 %: -62 ; -47], respectivamente) y sostenidas (hasta 48 semanas) en la concentración de cloruro en el sudor.

En la parte 1 del estudio 5 en pacientes con una mutación de apertura del canal no *G551D* en el gen *CFTR*, el tratamiento con ivacaftor dio lugar a un cambio medio rápido (15 días) e importante desde el valor basal del cloruro en el sudor de -49 mmol/l (IC del 95 %: -57 ; -41) durante las 8 semanas de tratamiento. Sin embargo, en los pacientes con la mutación *G970R* en el gen *CFTR*, el cambio absoluto medio (DE) del cloruro en el sudor en la semana 8 fue de $-6,25$ (6,55) mmol/l. En la parte 2 del estudio se observaron resultados similares a los de la parte 1. En la visita de seguimiento a las 4 semanas (4 semanas después de finalizar la administración de ivacaftor), los valores medios del cloruro en el sudor para cada grupo presentaron una tendencia hacia los niveles pretratamiento.

En el estudio 6, en pacientes de 6 años o mayores con FQ con una mutación *R117H* en el gen *CFTR*, la diferencia entre tratamientos en el cambio medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta las 24 semanas de tratamiento fue de -24 mmol/l (IC del 95 %: -28 ; -20).

Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Kalydeco en monoterapia

Estudios 1 y 2: estudios en pacientes con FQ con mutaciones de apertura del canal *G551D*

Se ha evaluado la eficacia de Kalydeco en dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, de pacientes clínicamente estables con FQ que presentaban la mutación *G551D* en el gen *CFTR* en al menos un alelo y tenían un $VEF_1 \geq 40$ % del predicho.

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

El estudio 1 evaluó a 161 pacientes de 12 años o mayores; 122 (75,8 %) pacientes presentaban la mutación *F508del* en el segundo alelo. Al inicio del estudio, los pacientes del grupo de placebo utilizaron algunos medicamentos a una frecuencia mayor que los del grupo de ivacaftor. Estos medicamentos incluyeron dornasa alfa (73,1 % frente a 65,1 %), salbutamol (53,8 % frente a 42,2 %), tobramicina (44,9 % frente a 33,7 %) y salmeterol/fluticasona (41,0 % frente a 27,7 %). En la línea base, el valor medio predicho de VEF₁ era del 63,6 % (intervalo: 31,6 % a 98,2 %) y la edad media era de 26 años (intervalo: 12 a 53 años).

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

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

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

La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes de 12 a 17 años fue de 11,9 puntos porcentuales (5,9; 17,9) en el estudio 1. La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes con un valor basal de VEF₁ predicho superior al 90 % fue de 6,9 puntos porcentuales (-3,8; 17,6) en el estudio 2.

Los resultados correspondientes a las variables de valoración secundarias clínicamente relevantes se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Efecto de ivacaftor en otras variables de eficacia en los estudios 1 y 2

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

Variable	Estudio 1		Estudio 2	
	Diferencia del tratamiento ^a (IC del 95 %)	Valor <i>p</i>	Diferencia del tratamiento ^a (IC del 95 %)	Valor <i>p</i>
Cambio absoluto medio desde el valor basal en el peso corporal (kg)				
En la semana 24	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
En la semana 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Cambio absoluto medio desde el valor basal en el IMC (kg/m²)				
En la semana 24	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
En la semana 48	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Cambio medio desde el valor basal en las puntuaciones z				
Puntuaciones z del peso por edad en la semana 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Puntuaciones z del IMC por edad en la semana 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

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

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

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

^c Los datos del estudio 1 fueron agrupados a partir del CFQ-R para adultos/adolescentes y del CFQ-R para niños de 12 a 13 años; los datos del estudio 2 se obtuvieron a partir del CFQ-R para niños de 6 a 11 años.

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

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

Estudio 5: estudio en pacientes con FQ con mutaciones de apertura del canal no G551D

El estudio 5 fue un estudio de fase 3, de dos partes, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado (parte 1) seguido de un periodo de extensión abierta de 16 semanas de duración (parte 2) para evaluar la eficacia y seguridad de ivacaftor en pacientes con FQ de 6 años o mayores con una mutación *G970R* o una mutación de apertura del canal no *G551D* en el gen *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* o *G1349D*).

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

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

En la parte 1 del estudio 5, el porcentaje predicho medio de VEF₁ basal en los pacientes tratados con placebo fue del 79,3 % mientras que en los pacientes tratados con ivacaftor este valor fue del 76,4 %. El valor posbasal global medio fue del 76,0 % y del 83,7 %, respectivamente. El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 8 en el porcentaje predicho de VEF₁ (variable principal de

eficacia) fue del 7,5 % en el periodo de ivacaftor y del -3,2 % en el periodo de placebo. La diferencia del tratamiento observada (IC del 95 %) entre ivacaftor y placebo fue del 10,7 (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

El efecto de ivacaftor en la población global del estudio 5 (incluidas las variables secundarias del cambio absoluto en el IMC a las 8 semanas de tratamiento y el cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R durante las 8 semanas de tratamiento) y conforme a la mutación concreta (cambio absoluto en el cloruro en el sudor y en el porcentaje predicho de VEF₁ a la semana 8) se muestra en la Tabla 5. De acuerdo a la respuesta clínica (porcentaje predicho de VEF₁) y a la respuesta farmacodinámica (cloruro en el sudor) a ivacaftor, no se pudo establecer la eficacia en los pacientes con la mutación *G970R*.

Tabla 5: Efecto de ivacaftor para las variables de eficacia en la población global y para las mutaciones específicas en el gen *CFTR*

Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF₁ hasta la semana 8	IMC (kg/m²) a la semana 8	Puntuación (puntos) en el CFQ-R dominio respiratorio hasta la semana 8
Todos los pacientes (N = 39) Los resultados se muestran como cambio medio (IC del 95 %) desde el valor basal de los pacientes tratados con ivacaftor frente a placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Pacientes agrupados conforme a los tipos de mutaciones (n) Los resultados se muestran como el cambio medio (mínimo y máximo) desde el valor basal de los pacientes tratados con ivacaftor a la semana 8*		
Mutación (n)	Cambio absoluto en el cloruro en el sudor (mmol/l) a la semana 8	Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF₁ (puntos porcentuales) a la semana 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

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

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

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

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

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

Estudio 3: estudio en pacientes con FQ con la mutación F508del en el gen *CFTR*

El estudio 3 (parte A) fue un estudio de fase 2, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado 4:1, de 16 semanas de duración, en el que se administró ivacaftor (150 mg cada

12 horas) a 140 pacientes con FQ de 12 años o mayores que eran homocigóticos para la mutación *F508del* del gen *CFTR* y con un VEF₁ ≥40 % del predicho.

El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 16 en el porcentaje predicho de VEF₁ (variable principal de eficacia) fue de 1,5 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de -0,2 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 1,7 puntos porcentuales (IC del 95 %: -0,6; 4,1); esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,15$).

Estudio 4: estudio de extensión abierta

En el estudio 4 los pacientes que completaron el tratamiento en los estudios 1 y 2 con placebo pasaron al tratamiento con ivacaftor mientras que los pacientes tratados con ivacaftor continuaron recibiendo durante un periodo mínimo de 96 semanas, es decir, la duración del tratamiento con ivacaftor fue de 96 semanas como mínimo para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor y de 144 semanas como mínimo para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor.

Ciento cuarenta y cuatro (144) pacientes del estudio 1 pasaron al estudio 4, 67 del grupo de placebo/ivacaftor y 77 del grupo de ivacaftor/ivacaftor. Cuarenta y ocho (48) pacientes del estudio 2 pasaron al estudio 4, 22 del grupo de placebo/ivacaftor y 26 del grupo de ivacaftor/ivacaftor.

La Tabla 6 muestra los resultados del cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ para ambos grupos de pacientes. Para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor el porcentaje predicho de VEF₁ basal es el del estudio 4, mientras que para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor el valor basal es el de los estudios 1 y 2.

Tabla 6: Efecto de ivacaftor en el porcentaje predicho de VEF₁ en el estudio 4

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

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

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

Cuando se compara el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde el valor basal del estudio 4 para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor ($n = 72$) que pasaron del estudio 1, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ fue del 0,0 % (9,05), mientras que para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor ($n = 25$) que pasaron del estudio 2 este valor fue del 0,6 % (9,1). Esto muestra que los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor mantenían la mejoría observada en la semana 48 del estudio inicial (día 0 hasta la semana 48) en el porcentaje predicho de VEF₁ hasta la semana 144. No hubo ninguna mejoría adicional en el estudio 4 (semana 48 hasta la semana 144).

Para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor del estudio 1, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue más alta en el estudio inicial cuando los pacientes recibían placebo (1,34 acontecimientos/año) que durante el estudio 4 siguiente cuando los pacientes pasaron a recibir ivacaftor (0,48 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48, y 0,67 acontecimientos/año

desde la semana 48 hasta la semana 96). Para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor del estudio 1, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,57 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48 cuando los pacientes recibían ivacaftor. Cuando pasaron al estudio 4, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,91 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48 y de 0,77 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96.

Para los pacientes que pasaron del estudio 2, el número de acontecimientos fue, en general, bajo.

Estudio 6: estudio en pacientes con FQ con una mutación R117H en el gen CFTR

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

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

En un análisis de subgrupos en pacientes de 6 a 11 años (8 pacientes con placebo y 9 pacientes con ivacaftor), el grupo de placebo mostró una mejoría en el porcentaje predicho medio de VEF₁ desde el 94,0 % en la línea base hasta el 98,4 % posbasal; el grupo de ivacaftor mostró un ligero descenso en el valor medio de VEF₁ desde el 97,5 % en la línea base hasta el 96,2 % global posbasal. El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 24 en el porcentaje predicho de VEF₁ fue de -2,8 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de 3,5 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento para ivacaftor frente a placebo fue de -6,3 puntos porcentuales (IC del 95 %: -12,0; -0,7). No se realizó ningún análisis estadístico para los sujetos de 12 a 17 años porque solo fueron incluidos 2 pacientes en este estudio.

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

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

Kalydeco en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Kalydeco en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor en pacientes con FQ en dos estudios clínicos: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 24 semanas de duración realizado en 504 pacientes de 12 años o mayores homocigóticos para la mutación *F508del* y un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con ivacaftor, de 2 periodos y 3 tratamientos y de 8 semanas de duración realizado en 244 pacientes de 12 años o mayores heterocigóticos para la mutación *F508del* con una segunda

mutación asociada a actividad residual de *CFTR*. Hay un estudio en curso, de extensión abierta y de 96 semanas de duración para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del esquema combinado en ambas poblaciones de pacientes. Consultar la Ficha técnica de tezacaftor/ivacaftor para más información.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg a voluntarios sanos con el estómago lleno, la media (\pm DE) para el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 10 600 (5260) ng*h/ml y de 768 (233) ng/ml, respectivamente. Después de la administración cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de ivacaftor se alcanzaron a los 3 a 5 días, con una tasa de acumulación que osciló entre 2,2 y 2,9.

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de ivacaftor, la exposición a ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 25 mg cada 12 horas a 450 mg cada 12 horas. La exposición a ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso. El AUC de ivacaftor administrado en combinación con tezacaftor aumentó aproximadamente 3 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso. Ivacaftor, administrado en monoterapia o en combinación con tezacaftor, se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La mediana (rango) del $t_{m\acute{a}x}$ es aproximadamente de 4,0 (3,0; 6,0) horas con el estómago lleno.

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

Distribución

Aproximadamente el 99 % de ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Ivacaftor no se fija a los eritrocitos humanos. Después de la administración oral de 150 mg de ivacaftor cada 12 horas durante 7 días a voluntarios sanos con el estómago lleno, el volumen de distribución aparente medio (\pm DE) fue de 353 (122) l.

Después de la administración oral de 150 mg de ivacaftor cada 12 horas en combinación con 100 mg de tezacaftor una vez al día en pacientes con FQ con el estómago lleno, el volumen de distribución aparente medio (\pm DE) de ivacaftor fue de 206 (82,9) l.

Biotransformación

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

Se desconoce el efecto de la actividad potencialmente reducida de CYP3A4 en pacientes portadores de la variante CYP3A4*22 en la exposición de ivacaftor.

Eliminación

Tras la administración oral en voluntarios sanos, la mayor parte de ivacaftor (87,8 %) fue eliminada en las heces después de la conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representaron aproximadamente el 65 % de la dosis total eliminada con un 22 % en forma de M1 y un 43 % en forma de M6. La excreción urinaria de ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante. La semivida terminal aparente fue aproximadamente de 12 horas tras una única dosis con el estómago lleno. El aclaramiento aparente (CL/F) de ivacaftor fue similar en los sujetos sanos y en los pacientes con FQ. El CL/F medio (\pm DE) tras una dosis única de 150 mg fue de 17,3 (8,4) l/h en sujetos sanos.

Después de la administración oral de 150 mg de ivacaftor cada 12 horas en combinación con 100 mg de tezacaftor una vez al día en pacientes con FQ con el estómago lleno, el aclaramiento aparente medio (\pm DE) de ivacaftor fue de 15,7 (6,38) l/h. Tras la administración en estado estacionario de ivacaftor en combinación con tezacaftor en pacientes con FQ, la semivida terminal media (DE) de ivacaftor fue aproximadamente de 9,3 (1,7) horas.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de ivacaftor es en general lineal con respecto al tiempo o al intervalo de dosis de 25 mg a 250 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Tras una sola dosis de 150 mg de ivacaftor, los sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron una $C_{\text{máx}}$ de ivacaftor similar (media [\pm DE] de 735 [331] ng/ml), pero el $AUC_{0-\infty}$ de ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media [\pm DE] de 16 800 [6140] ng*h/ml) en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. Las simulaciones para predecir la exposición en estado estacionario a ivacaftor mostraron que al reducir la dosis de 150 mg cada 12 horas a 150 mg una vez al día, los adultos con insuficiencia hepática moderada presentarían unos valores de C_{min} en estado estacionario similares a los obtenidos con una dosis de 150 mg cada 12 horas en adultos sin insuficiencia hepática. En función de estos resultados, se recomienda un esquema modificado de Kalydeco en monoterapia en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver Tabla 2 en la sección 4.2).

Tras la administración de múltiples dosis de ivacaftor y tezacaftor durante 10 días, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron un aumento del 50 % en el AUC de ivacaftor y un aumento de aproximadamente el 36 % y el 10 % en el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de tezacaftor, respectivamente. En función de estos resultados, se recomienda un esquema modificado de Kalydeco en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver Tabla 2 en la sección 4.2).

No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15) en la farmacocinética de ivacaftor en monoterapia o en combinación con tezacaftor/ivacaftor. Se desconoce la magnitud del aumento de la exposición en estos pacientes, pero se espera que la exposición sea mayor que la observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Kalydeco en monoterapia o en combinación con tezacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios superen los riesgos (ver Tabla 2 en la sección 4.2 y sección 4.4).

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal, ni en monoterapia ni en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor. En un estudio farmacocinético realizado en humanos con ivacaftor en monoterapia, se observó una eliminación mínima de ivacaftor y sus metabolitos en la orina (solo el 6,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina). La excreción urinaria de ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante (menos del 0,01 % tras la administración oral de una única dosis de 500 mg).

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

Raza

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

Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de ivacaftor, en monoterapia o en combinación con tezacaftor, son similares en hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

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

Los estudios clínicos de ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor no incluyeron a pacientes mayores de 75 años. Los parámetros farmacocinéticos de ivacaftor en combinación con tezacaftor en pacientes de edad avanzada (65-72 años) son comparables a los de los adultos más jóvenes.

Población pediátrica

En la Tabla 7 se presenta por grupo de edad la exposición a ivacaftor predicha según las concentraciones de ivacaftor observadas en los estudios de fase 2 y 3, determinada mediante un análisis de FC poblacional.

Tabla 7: Exposición media (DE) a ivacaftor por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	C_{min, ee} (ng/ml)	AUC_{T, ee} (ng*h/ml)
6 meses a menos de 12 meses (5 kg a <7 kg)*	25 mg cada 12 h	336	5410
6 meses a menos de 12 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 h	508 (252)	9140 (4200)
12 meses a menos de 24 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 h	440 (212)	9050 (3050)
12 meses a menos de 24 meses (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	451 (125)	9600 (1800)
2 a 5 años (<14 kg)	50 mg cada 12 h	577 (317)	10 500 (4260)
2 a 5 años (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	629 (296)	11 300 (3820)
6 a 11 años [†] (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	641 (329)	10 760 (4470)
6 a 11 años [†] (≥25 kg)	150 mg cada 12 h	958 (546)	15 300 (7340)

Grupo de edad	Dosis	C _{min, ee} (ng/ml)	AUC _{τ, ee} (ng*h/ml)
12 a 17 años	150 mg cada 12 h	564 (242)	9240 (3420)
Adultos (≥18 años)	150 mg cada 12 h	701 (317)	10 700 (4100)

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

† Las exposiciones en los pacientes de 6 a 11 años son predicciones basadas en las simulaciones del modelo de FC poblacional utilizando los datos obtenidos para este grupo de edad.

Los parámetros farmacocinéticos de ivacaftor en combinación con tezacaftor en pacientes adolescentes (12 a 17 años) son comparables a los de los adultos (ver Tabla 8).

Tabla 8: Exposición media (DE) a ivacaftor utilizado en combinación con tezacaftor, por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	C _{min, ee} (ng/ml) media (DE) de ivacaftor	AUC _{τ, ee} (ng*h/ml) media (DE) de ivacaftor
12 a 17 años n = 97	100 mg de tezacaftor cada día/150 mg de ivacaftor cada 12 h	700 (413)	11 400 (5500)
Adultos (≥18 años) n = 389	100 mg de tezacaftor cada día/150 mg de ivacaftor cada 12 h	738 (318)	11 400 (4140)

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Embarazo y fertilidad

Ivacaftor se asoció a una disminución ligera del peso de las vesículas seminales, a una disminución del índice de fertilidad global y del número de gestaciones en las hembras apareadas con machos tratados y a reducciones significativas en el número de cuerpos lúteos y lugares de implantación con las consecuentes reducciones en el tamaño medio de las camadas y el número medio de embriones viables por camada en las hembras tratadas. La dosis sin efecto adverso observado para hallazgos de fertilidad proporciona un nivel de exposición de aproximadamente 4 veces la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administra como ivacaftor en monoterapia en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos. Se observó transferencia de ivacaftor a través de la placenta en ratas y conejas preñadas.

Desarrollo perinatal y posnatal

Ivacaftor redujo los índices de supervivencia y lactancia y produjo una disminución en los pesos corporales de las crías. La dosis sin efecto adverso observado para viabilidad y crecimiento de las crías proporciona un nivel de exposición de aproximadamente 3 veces la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administra como ivacaftor en monoterapia en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos.

Estudios en animales jóvenes

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 a niveles de exposición de ivacaftor de 0,22 veces la dosis máxima recomendada en humanos según la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administró como ivacaftor en monoterapia. No se ha observado este hallazgo en los fetos de las ratas hembra tratadas con ivacaftor entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías de rata expuestas a ivacaftor a través de la ingesta de la

leche materna hasta el día 20 después de nacer, en las ratas de 7 semanas ni en los perros de 3,5 a 5 meses tratados con ivacaftor. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Succinato acetato de hipromelosa
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato sódico (E487)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Película del comprimido

Alcohol de polivinilo
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (PEG 3350)
Talco
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Cera de carnauba

Tinta de impresión

Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol (E1520)
Solución concentrada de amoníaco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película están envasados en blísteres termoformados (policlorotrifluoroetileno [PCTFE]/papel de aluminio) o en un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno con sello de inducción revestido de aluminio y un desecante de tamiz molecular.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:

- Caja con estuches de blísteres que contiene 28 comprimidos recubiertos con película
- Caja de blísteres que contiene 56 comprimidos recubiertos con película

- Frasco que contiene 56 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/001
EU/1/12/782/002
EU/1/12/782/005

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

Fecha de la primera autorización: 23/julio/2012
Fecha de la última renovación: 28/abril/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 25 mg granulado en sobre
Kalydeco 50 mg granulado en sobre
Kalydeco 75 mg granulado en sobre

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kalydeco 25 mg granulado en sobre

Cada sobre contiene 25 mg de ivacaftor.

Excipiente con efecto conocido

Cada sobre contiene 36,6 mg de lactosa (como monohidrato)

Kalydeco 50 mg granulado en sobre

Cada sobre contiene 50 mg de ivacaftor.

Excipiente con efecto conocido

Cada sobre contiene 73,2 mg de lactosa (como monohidrato)

Kalydeco 75 mg granulado en sobre

Cada sobre contiene 75 mg de ivacaftor.

Excipiente con efecto conocido

Cada sobre contiene 109,8 mg de lactosa (como monohidrato)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado en sobre.

Granulado de color blanco a blanquecino de 2 mm aproximadamente de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kalydeco granulado está indicado para el tratamiento de lactantes de al menos 6 meses y niños con un peso de 5 kg a menos de 25 kg con fibrosis quística (FQ) y una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir Kalydeco. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado antes de iniciar el tratamiento para confirmar la presencia de una mutación indicada en al menos un alelo del gen *CFTR* (ver sección 4.1).

Posología

La dosis en lactantes de al menos 6 meses, niños, adolescentes y adultos debe ser conforme a la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para los pacientes de 6 meses o mayores

Peso	Dosis	Dosis total diaria
≥5 kg a <7 kg	25 mg de granulado por vía oral cada 12 horas con alimentos que contengan grasas	50 mg
≥7 kg a <14 kg	50 mg de granulado por vía oral cada 12 horas con alimentos que contengan grasas	100 mg
≥14 kg a <25 kg	75 mg de granulado por vía oral cada 12 horas con alimentos que contengan grasas	150 mg
≥25 kg	Ver la ficha técnica o resumen de las características del producto de Kalydeco comprimidos para más información	

Dosis olvidadas

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

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

En administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A, la dosis de Kalydeco se debe reducir a un sobre (25 mg de ivacaftor en pacientes con un peso de 5 kg a <7 kg; 50 mg de ivacaftor en pacientes con un peso de 7 kg a <14 kg; 75 mg de ivacaftor en pacientes con un peso de 14 kg a <25 kg) dos veces a la semana (ver las secciones 4.4 y 4.5).

En administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A, la dosis de Kalydeco es la recomendada anteriormente, pero administrada una vez al día (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), se recomienda una dosis reducida de un sobre (25 mg de ivacaftor en pacientes con un peso de 5 kg a <7 kg; 50 mg de ivacaftor en pacientes con un peso de 7 kg a <14 kg; 75 mg de ivacaftor en pacientes con un peso de 14 kg a <25 kg) una vez al día. No hay experiencia del uso de Kalydeco en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, no se recomienda su uso a menos que los beneficios superen los riesgos. En dichos casos, la dosis inicial debe ser la recomendada anteriormente, pero administrada cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kalydeco en niños menores de 6 meses. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Cada sobre es únicamente de un solo uso.

Cada sobre de granulado se debe mezclar con 5 ml de un alimento blando o líquido adecuado para la edad y consumir todo inmediatamente. El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Si no se consume inmediatamente, la mezcla ha demostrado ser estable durante 1 hora y, por lo tanto, se debe ingerir en este tiempo. Justo antes o justo después de la administración, se debe tomar un alimento o un aperitivo que contenga grasas.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Únicamente los pacientes con FQ con una mutación de apertura del canal (clase III): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* o una mutación *G970R* en al menos un alelo del gen *CFTR* fueron incluidos en los estudios 1, 2, 5 y 7 (ver sección 5.1).

En el estudio 5 fueron incluidos cuatro pacientes con la mutación *G970R*. En tres de los cuatro pacientes el cambio en la prueba de cloruro en el sudor fue <5 mmol/l y este grupo no demostró una mejoría clínicamente relevante en VEF₁ después de 8 semanas de tratamiento. No se pudo establecer la eficacia clínica en los pacientes con la mutación *G970R* en el gen *CFTR* (ver sección 5.1).

Los resultados de eficacia de un estudio de fase 2 en pacientes con FQ homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el VEF₁ a lo largo de 16 semanas de tratamiento con ivacaftor en comparación con placebo (ver sección 5.1). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Kalydeco en monoterapia en estos pacientes.

Efecto en las pruebas de la función hepática

Es frecuente el aumento moderado de las aminotransferasas (alanina-aminotransferasa [ALAT] o aspartato-aminotransferasa [ASAT]) en los sujetos con FQ. Se han observado aumentos de las aminotransferasas en algunos pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia. Por lo tanto, se recomienda realizar las pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En todos los pacientes con antecedentes de aumentos de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente de las pruebas de la función hepática. En caso de un aumento significativo de las aminotransferasas (p. ej., pacientes con ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN], o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración y hacer un seguimiento estrecho de los análisis de laboratorio hasta que remitan las anomalías. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y riesgos de reanudar el tratamiento (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar ivacaftor en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos (ver las secciones 4.2 y 5.2). No se dispone de datos de seguridad en lactantes de 6 meses a menos de 12 meses de edad con insuficiencia hepática moderada o grave tratados con ivacaftor.

Insuficiencia renal

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

Pacientes después de un trasplante de órganos

Ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados. Ver sección 4.5 para las interacciones con ciclosporina o tacrolimus.

Interacciones con otros medicamentos

Inductores de CYP3A

La exposición a ivacaftor puede disminuir con el uso concomitante de inductores de CYP3A, pudiendo dar lugar a una posible pérdida de la eficacia de ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la administración de Kalydeco junto con inductores potentes de CYP3A (ver sección 4.5).

Inhibidores de CYP3A

Se debe ajustar la dosis de Kalydeco cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver las secciones 4.2 y 4.5). No se dispone de datos de seguridad en lactantes de 6 meses a menos de 12 meses de edad que reciben tratamiento con ivacaftor e inhibidores moderados o potentes de CYP3A4.

Cataratas

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

Contenido de lactosa

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

Contenido de sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y CYP3A5. Es un inhibidor débil de CYP3A y P-gp y un posible inhibidor de CYP2C9. Los estudios *in vitro* demostraron que ivacaftor no es un sustrato de P-gp.

Medicamentos que afectan a la farmacocinética de ivacaftor

Inductores de CYP3A

La administración conjunta de ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó la exposición a ivacaftor (AUC) en un 89 % y a hidroximetil-ivacaftor (M1), aunque en menor grado que a ivacaftor. No se recomienda la administración conjunta de Kalydeco con inductores potentes de CYP3A, tales como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.4).

No se recomienda un ajuste de la dosis cuando se utilice Kalydeco junto con inductores débiles o moderados de CYP3A.

Inhibidores de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A. La administración conjunta con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor (determinada como área bajo la curva [AUC]) en 8,5 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de Kalydeco si se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La administración conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor en 3 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de Kalydeco en los pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La administración conjunta de ivacaftor con zumo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben de forma moderada CYP3A, puede aumentar la exposición a ivacaftor. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con Kalydeco (ver sección 4.2).

Ciprofloxacino

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

Medicamentos a los que afecta ivacaftor

La administración de ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica de los medicamentos que son sustratos sensibles de CYP2C9, y/o P-gp y/o CYP3A, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

Sustratos de CYP2C9

Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, se recomienda controlar la razón internacional normalizada (INR) durante la administración conjunta de warfarina con Kalydeco. Los otros medicamentos cuya exposición puede verse aumentada incluyen glimepirida y glipizida; estos medicamentos se deben utilizar con precaución.

Digoxina y otros sustratos de P-gp

La administración conjunta con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de la P-gp por ivacaftor. La administración de Kalydeco puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos sensibles de P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Se recomienda tener precaución y controlar de forma adecuada cuando se administre junto con digoxina u otros sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho como ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus.

Sustratos de CYP3A

La administración conjunta con midazolam (oral), un sustrato de CYP3A sensible, aumentó la exposición a midazolam en 1,5 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de CYP3A por ivacaftor. No es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A, como midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, cuando se administran junto con ivacaftor.

Anticonceptivos hormonales

Se ha estudiado ivacaftor con un anticonceptivo oral de estrógeno/progesterona y se observó que no afectaba significativamente a la exposición al anticonceptivo oral. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales.

Capacidad de ivacaftor para interactuar con transportadores

Los estudios *in vitro* demostraron que ivacaftor no es un sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3. Ivacaftor y sus metabolitos son sustratos de BCRP *in vitro*. Debido a su alta permeabilidad intrínseca y baja probabilidad de excretarse de forma intacta, no se espera que la administración conjunta de inhibidores de BCRP altere la exposición de ivacaftor o de su metabolito M1-IVA, ni tampoco que cualquier posible cambio en la exposición de su metabolito M6-IVA sea clínicamente relevante.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de ivacaftor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Kalydeco durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ivacaftor y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que ivacaftor se excreta en la leche de ratas hembra en periodo de lactancia. Por lo tanto, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Kalydeco tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de ivacaftor en la fertilidad en humanos. Ivacaftor tuvo un efecto en la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 6 años o mayores que recibieron ivacaftor en los estudios agrupados de fase 3, controlados con placebo, de 48 semanas de duración que ocurrieron con una incidencia de al menos un 3 % y hasta un 9 % mayor que en el grupo de placebo fueron cefalea (23,9 %), dolor bucofaringeo (22,0 %), infección en las vías respiratorias altas (22,0 %), congestión nasal (20,2 %), dolor abdominal (15,6 %), nasofaringitis (14,7 %), diarrea (12,8 %), mareos (9,2 %), exantema (12,8 %) y bacterias en el esputo (12,8 %). El aumento de las aminotransferasas ocurrió en el 12,8 % de los pacientes tratados con ivacaftor frente al 11,5 % de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes de 2 a menos de 6 años las reacciones adversas más frecuentes fueron congestión nasal (26,5 %), infección en las vías respiratorias altas (23,5 %), aumento de las aminotransferasas (14,7 %), exantema (11,8 %) y bacterias en el esputo (11,8 %).

Las reacciones adversas graves observadas en los pacientes que recibieron ivacaftor incluyeron dolor abdominal y aumento de las aminotransferasas (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas observadas con ivacaftor en los ensayos clínicos (estudios controlados con placebo y estudios no controlados) en los que la duración de la exposición a ivacaftor osciló entre 16 semanas y 144 semanas. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes de 6 meses o mayores tratados con ivacaftor

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías respiratorias altas	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareos	Muy frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído	Frecuentes
	Molestia en el oído	Frecuentes
	Acúfenos	Frecuentes
	Hiperemia de la membrana timpánica	Frecuentes
	Trastorno vestibular	Frecuentes
	Taponamiento del oído	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor bucofaríngeo	Muy frecuentes
	Congestión nasal	Muy frecuentes
	Congestión de los senos paranasales	Frecuentes
	Eritema faríngeo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las aminotransferasas	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Muy frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Bulto en la mama	Frecuentes
	Inflamación de la mama	Poco frecuentes
	Ginecomastia	Poco frecuentes
	Trastorno del pezón	Poco frecuentes
	Dolor de pezón	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Bacterias en el esputo	Muy frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares

Aumento de las aminotransferasas

Durante los estudios clínicos 1 y 2 controlados con placebo, de 48 semanas de duración en pacientes de 6 años o mayores, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 3,7 %, 3,7 % y 8,3 % en los pacientes tratados con ivacaftor y del 1,0 %, 1,9 % y 8,7 % en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Dos pacientes, uno en el grupo de placebo y uno en el grupo de ivacaftor, suspendieron de forma definitiva el tratamiento por el aumento de las aminotransferasas, ambos con valores >8 veces el LSN. Ningún paciente tratado con ivacaftor experimentó un aumento de las aminotransferasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >1,5 veces el LSN. En los pacientes tratados con ivacaftor, la mayoría de los aumentos de las aminotransferasas de hasta 5 veces el LSN remitió sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se interrumpió la administración de ivacaftor en la mayoría de los pacientes con un aumento de las aminotransferasas >5 veces el LSN. En todos los casos en los que se interrumpió la administración debido al aumento de las aminotransferasas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los datos de seguridad de ivacaftor se evaluaron en 11 pacientes de entre 6 meses y menos de 12 meses de edad, en 19 pacientes de entre 12 meses y menos de 24 meses de edad, en 34 pacientes de entre 2 y menos de 6 años de edad, en 61 pacientes de entre 6 y menos de 12 años de edad y en 94 pacientes de entre 12 y menos de 18 años de edad.

El perfil de seguridad es por lo general coherente entre los pacientes pediátricos de 6 meses o mayores y los pacientes adultos.

Durante el estudio clínico de fase 3, abierto, de 24 semanas de duración, de ivacaftor en 34 pacientes de 2 a menos de 6 años (estudio 7), la incidencia de pacientes que presentaron un aumento de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >3 veces el LSN fue del 14,7 % (5/34). Los 5 pacientes presentaron niveles máximos de ALAT o ASAT >8 veces el LSN, que volvieron a los niveles basales tras interrumpir la administración de ivacaftor granulado. Se suspendió de forma definitiva el tratamiento con ivacaftor en un paciente. En niños de 6 a menos de 12 años, la incidencia de pacientes que presentaron un aumento de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >3 veces el LSN fue del 15,0 % (6/40) en los pacientes tratados con ivacaftor y del 14,6 % (6/41) en los pacientes que recibieron placebo. Un solo paciente tratado con ivacaftor (2,5 %) en este grupo de edad presentó un aumento de ALAT y ASAT >8 veces el LSN. Los aumentos máximos en las pruebas de la función hepática (ALAT o ASAT) fueron en general mayores en los pacientes pediátricos que en los pacientes más mayores. En casi todos los casos en los que se interrumpió la administración debido al aumento de las aminotransferasas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4). Se observaron casos indicativos de reexposición positiva.

Durante el estudio clínico de fase 3, abierto, de 24 semanas de duración, de ivacaftor en pacientes de menos de 24 meses (estudio 8), la incidencia de pacientes que presentaron un aumento de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >3, >5 y >8 veces el LSN fue del 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) y 11,1 % (2/18), respectivamente, en la cohorte de pacientes de 12 meses a menos de 24 meses. En la cohorte de pacientes de 6 meses a menos de 12 meses, un paciente (9,1 %) presentó un aumento de la ALAT de >3 a ≤5 veces el LSN. Ningún paciente presentó un aumento de la bilirrubina total. Ningún paciente suspendió el tratamiento con ivacaftor debido al aumento de las aminotransferasas. En dos pacientes que presentaron un aumento de ALAT o ASAT >8 veces el LSN, se interrumpió el tratamiento y posteriormente se reanudó la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4 para el manejo del aumento de las aminotransferasas).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis de ivacaftor. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales, pruebas de la función hepática y observación del estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR, es decir, ivacaftor *in vitro* aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas (indicadas en la sección 4.1) con una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal. La mutación *G970R* causa un defecto de empalme (splicing defect) que da lugar a un nivel bajo o nulo de proteína CFTR en la superficie celular, lo que puede explicar los resultados observados en los sujetos con esta mutación en el estudio 5 (ver Efectos farmacodinámicos y datos de eficacia clínica).

Las respuestas *in vitro* observadas en los experimentos de fijación de membranas de un solo canal utilizando membranas de células de roedores que expresaban las formas de CFTR mutantes no corresponden necesariamente a la respuesta farmacodinámica *in vivo* (por ejemplo, cloruro en el sudor) o al beneficio clínico. No se ha elucidado por completo el mecanismo exacto que lleva a ivacaftor a potenciar la actividad de apertura de formas normales de CFTR y algunas formas de CFTR mutantes en este sistema.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios 1 y 2 en pacientes con la mutación *G551D* en un alelo del gen *CFTR*, ivacaftor dio lugar a disminuciones rápidas (15 días), sustanciales (el cambio medio del cloruro en el sudor desde valor basal hasta la semana 24 fue de -48 mmol/l [IC del 95 %: -51 ; -45] y de -54 mmol/l [IC del 95 %: -62 ; -47], respectivamente) y sostenidas (hasta 48 semanas) en la concentración de cloruro en el sudor.

En la parte 1 del estudio 5 en pacientes con una mutación de apertura del canal no *G551D* en el gen *CFTR*, el tratamiento con ivacaftor dio lugar a un cambio medio rápido (15 días) e importante desde el valor basal del cloruro en el sudor de -49 mmol/l (IC del 95 %: -57 ; -41) durante las 8 semanas de tratamiento. Sin embargo, en los pacientes con la mutación *G970R* en el gen *CFTR*, el cambio absoluto medio (DE) del cloruro en el sudor en la semana 8 fue de $-6,25$ (6,55) mmol/l. En la parte 2 del estudio se observaron resultados similares a los de la parte 1. En la visita de seguimiento a las 4 semanas (4 semanas después de finalizar la administración de ivacaftor), los valores medios del cloruro en el sudor para cada grupo presentaron una tendencia hacia los niveles pretratamiento.

En el estudio 7 en pacientes de 2 a menos de 6 años con una mutación de apertura del canal en al menos un alelo del gen *CFTR* que recibieron 50 mg o 75 mg de ivacaftor dos veces al día, el cambio

absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal fue de -47 mmol/l (IC del 95 %: -58 ; -36) en la semana 24.

En el estudio 8 en pacientes con FQ menores de 24 meses, el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal fue de $-67,9$ mmol/l (IC del 95 %: $-77,6$; $-58,2$) en la semana 24. Los resultados fueron coherentes en ambas cohortes de 12 meses a menos de 24 meses y de 6 meses a menos de 12 meses.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios 1 y 2: estudios en pacientes con FQ con mutaciones de apertura del canal G551D

Se ha evaluado la eficacia de Kalydeco en dos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos, de pacientes clínicamente estables con FQ que presentaban la mutación *G551D* en el gen *CFTR* en al menos un alelo y tenían un $VEF_1 \geq 40$ % del predicho.

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

El estudio 1 evaluó a 161 pacientes de 12 años o mayores; 122 (75,8 %) pacientes presentaban la mutación *F508del* en el segundo alelo. Al inicio del estudio, los pacientes del grupo de placebo utilizaron algunos medicamentos a una frecuencia mayor que los del grupo de ivacaftor. Estos medicamentos incluyeron dornasa alfa (73,1 % frente a 65,1 %), salbutamol (53,8 % frente a 42,2 %), tobramicina (44,9 % frente a 33,7 %) y salmeterol/fluticasona (41,0 % frente a 27,7 %). En la línea base, el valor medio predicho de VEF_1 era del 63,6 % (intervalo: 31,6 % a 98,2 %) y la edad media era de 26 años (intervalo: 12 a 53 años).

El estudio 2 evaluó a 52 pacientes de 6 a 11 años en el momento de la selección; el peso corporal medio (DE) era de 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientes presentaban la mutación *F508del* en el segundo alelo. En la línea base, el valor medio predicho de VEF_1 era del 84,2 % (intervalo: 44,0 % a 133,8 %) y la edad media era de 9 años (intervalo: 6 a 12 años); 8 (30,8 %) pacientes del grupo de placebo y 4 (15,4 %) pacientes del grupo de ivacaftor tenían un VEF_1 inferior al 70 % del predicho en la línea base.

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el cambio absoluto medio desde el valor basal en el porcentaje predicho de VEF_1 hasta la semana 24 de tratamiento.

La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 10,6 puntos porcentuales (8,6; 12,6) en el estudio 1 y de 12,5 puntos porcentuales (6,6; 18,3) en el estudio 2. La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio relativo medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 fue del 17,1 % (13,9; 20,2) en el estudio 1 y del 15,8 % (8,4; 23,2) en el estudio 2. El cambio medio desde el valor basal hasta la semana 24 en VEF_1 (l) fue de 0,37 l en el grupo de ivacaftor y de 0,01 l en el grupo de placebo en el estudio 1 y de 0,30 l en el grupo de ivacaftor y de 0,07 l en el grupo de placebo en el estudio 2. En ambos estudios, las mejorías en el VEF_1 fueron de inicio rápido (día 15) y duraron hasta la semana 48.

La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes de 12 a 17 años fue de 11,9 puntos porcentuales (5,9; 17,9) en el estudio 1. La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes con un valor basal de VEF_1 predicho superior al 90 % fue de 6,9 puntos porcentuales ($-3,8$; 17,6) en el estudio 2.

Los resultados correspondientes a las variables secundarias clínicamente relevantes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Efecto de ivacaftor en otras variables de eficacia en los estudios 1 y 2

Variable	Estudio 1		Estudio 2	
	Diferencia del tratamiento ^a (IC del 95 %)	Valor <i>p</i>	Diferencia del tratamiento ^a (IC del 95 %)	Valor <i>p</i>
Cambio absoluto medio desde el valor basal en la puntuación del dominio respiratorio en CFQ-R^b (puntos)^c				
Hasta la semana 24	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Hasta la semana 48	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Riesgo relativo de exacerbación pulmonar				
Hasta la semana 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Hasta la semana 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Cambio absoluto medio desde el valor basal en el peso corporal (kg)				
En la semana 24	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
En la semana 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Cambio absoluto medio desde el valor basal en el IMC (kg/m²)				
En la semana 24	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
En la semana 48	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Cambio medio desde el valor basal en las puntuaciones z				
Puntuaciones z del peso por edad en la semana 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Puntuaciones z del IMC por edad en la semana 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

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

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

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

^c Los datos del estudio 1 fueron agrupados a partir del CFQ-R para adultos/adolescentes y del CFQ-R para niños de 12 a 13 años; los datos del estudio 2 se obtuvieron a partir del CFQ-R para niños de 6 a 11 años.

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

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

Estudio 5: estudio en pacientes con FQ con mutaciones de apertura del canal no G551D

El estudio 5 fue un estudio de fase 3, de dos partes, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado (parte 1) seguido de un periodo de extensión abierta de 16 semanas de duración (parte 2) para evaluar la eficacia y seguridad de ivacaftor en pacientes con FQ de 6 años o mayores con una mutación *G970R* o una mutación de apertura del canal no *G551D* en el gen *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* o *G1349D*).

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

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

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

El efecto de ivacaftor en la población global del estudio 5 (incluidas las variables secundarias del cambio absoluto en el IMC a las 8 semanas de tratamiento y el cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R durante las 8 semanas de tratamiento) y conforme a la mutación concreta (cambio absoluto en el cloruro en el sudor y en el porcentaje predicho de VEF₁ a la semana 8) se muestra en la Tabla 4. De acuerdo a la respuesta clínica (porcentaje predicho de VEF₁) y a la respuesta farmacodinámica (cloruro en el sudor) a ivacaftor, no se pudo establecer la eficacia en los pacientes con la mutación *G970R*.

Tabla 4: Efecto de ivacaftor para las variables de eficacia en la población global y para las mutaciones específicas en el gen *CFTR*

Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF₁ hasta la semana 8	IMC (kg/m²) a la semana 8	Puntuación (puntos) en el CFQ-R dominio respiratorio hasta la semana 8
Todos los pacientes (N = 39) Los resultados se muestran como cambio medio (IC del 95 %) desde el valor basal de los pacientes tratados con ivacaftor frente a placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Pacientes agrupados conforme a los tipos de mutaciones (n) Los resultados se muestran como el cambio medio (mínimo y máximo) desde el valor basal de los pacientes tratados con ivacaftor a la semana 8*		
Mutación (n)	Cambio absoluto en el cloruro en el sudor (mmol/l) a la semana 8	Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF₁ (puntos porcentuales) a la semana 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

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

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

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

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

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

(DE) adicional del 3,3 % (9,3 %) en el porcentaje predicho de VEF₁ tras las 16 semanas adicionales de tratamiento con ivacaftor. En la visita de seguimiento, 4 semanas después de finalizar la administración de ivacaftor, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde la semana 16 de la parte 2 fue del -7,4 % (5,5 %).

Estudio 3: estudio en pacientes con FQ con la mutación F508del en el gen CFTR

El estudio 3 (parte A) fue un estudio de fase 2, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado 4:1, de 16 semanas de duración, en el que se administró ivacaftor (150 mg cada 12 horas) a 140 pacientes con FQ de 12 años o mayores que eran homocigóticos para la mutación F508del del gen CFTR y con un VEF₁ ≥40 % del predicho.

El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 16 en el porcentaje predicho de VEF₁ (variable principal de eficacia) fue de 1,5 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de -0,2 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 1,7 puntos porcentuales (IC del 95 %: -0,6; 4,1); esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,15$).

Estudio 4: estudio de extensión abierta

En el estudio 4, los pacientes que completaron el tratamiento en los estudios 1 y 2 con placebo pasaron al tratamiento con ivacaftor mientras que los pacientes tratados con ivacaftor continuaron recibiendo durante un periodo mínimo de 96 semanas, es decir, la duración del tratamiento con ivacaftor fue de 96 semanas como mínimo para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor y de 144 semanas como mínimo para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor.

Ciento cuarenta y cuatro (144) pacientes del estudio 1 pasaron al estudio 4, 67 del grupo de placebo/ivacaftor y 77 del grupo de ivacaftor/ivacaftor. Cuarenta y ocho (48) pacientes del estudio 2 pasaron al estudio 4, 22 del grupo de placebo/ivacaftor y 26 del grupo de ivacaftor/ivacaftor.

La Tabla 5 muestra los resultados del cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ para ambos grupos de pacientes. Para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor el porcentaje predicho de VEF₁ basal es el del estudio 4, mientras que para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor el valor basal es el de los estudios 1 y 2.

Tabla 5: Efecto de ivacaftor en el porcentaje predicho de VEF₁ en el estudio 4

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

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

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

Cuando se compara el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ desde el valor basal del estudio 4 para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor (n = 72) que pasaron del estudio 1, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF₁ fue del 0,0 % (9,05), mientras que para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor (n = 25) que pasaron del estudio 2 este valor fue del 0,6 % (9,1). Esto muestra que los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor mantenían la

mejoría observada en la semana 48 del estudio inicial (día 0 hasta la semana 48) en el porcentaje predicho de VEF₁ hasta la semana 144. No hubo ninguna mejoría adicional en el estudio 4 (semana 48 hasta la semana 144).

Para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor del estudio 1, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue más alta en el estudio inicial cuando los pacientes recibían placebo (1,34 acontecimientos/año) que durante el estudio 4 siguiente cuando los pacientes pasaron a recibir ivacaftor (0,48 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48, y 0,67 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96). Para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor del estudio 1, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,57 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48 cuando los pacientes recibían ivacaftor. Cuando pasaron al estudio 4, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,91 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48 y de 0,77 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96.

Para los pacientes que pasaron del estudio 2, el número de acontecimientos fue, en general, bajo.

Estudio 7: estudio en pacientes pediátricos con FQ de 2 a menos de 6 años con la mutación G551D u otra mutación de apertura del canal

En un estudio no controlado de 24 semanas de duración con ivacaftor (los pacientes con un peso inferior a 14 kg recibieron 50 mg de ivacaftor y los pacientes con un peso de 14 kg o más recibieron 75 mg de ivacaftor), se evaluaron el perfil farmacocinético, la seguridad y la eficacia de ivacaftor en 34 pacientes de 2 a menos de 6 años con FQ con una mutación *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en el gen *CFTR*. Ivacaftor se administró por vía oral cada 12 horas con alimentos que contenían grasas además de los tratamientos prescritos para la FQ.

Los pacientes del estudio 7 tenían de 2 a menos de 6 años (edad media: 3 años). De los 34 pacientes incluidos, 26 pacientes (76,5 %) tenían un genotipo *G551D/F508del* del gen *CFTR* y solo 2 pacientes tenían una mutación no *G551D* (*S549N*). El valor basal medio (DE) del cloruro en el sudor (n = 25) era de 97,88 mmol/l (14,00). El valor basal medio (DE) de la elastasa-1 fecal (n = 27) era de 28 µg/g (95).

Se evaluó la variable principal de seguridad hasta la semana 24 (ver sección 4.8). Las variables secundarias y exploratorias de eficacia evaluadas fueron el cambio absoluto desde el valor basal en el cloruro en el sudor durante 24 semanas de tratamiento, el cambio absoluto desde el valor basal en el peso, el índice de masa corporal (IMC) y la estatura (apoyado con las puntuaciones z de peso, IMC y estatura) tras 24 semanas de tratamiento y las determinaciones de la función pancreática como la elastasa-1 fecal. Se disponía de datos del porcentaje predicho de VEF₁ (variable exploratoria) de 3 pacientes del grupo de 50 mg de ivacaftor y de 17 pacientes del grupo de 75 mg.

El cambio absoluto medio (DE) global (los dos grupos de ivacaftor combinados) desde el valor basal en el IMC en la semana 24 fue de 0,32 kg/m² (0,54) y el cambio medio (DE) global en la puntuación z del IMC por edad fue de 0,37 (0,42). El cambio medio (DE) global en la puntuación z de la estatura por edad fue de -0,01 (0,33). El cambio medio (DE) global desde el valor basal en la elastasa-1 fecal (n = 27) fue de 99,8 µg/g (138,4). Seis pacientes con niveles iniciales inferiores a 200 µg/g alcanzaron, en la semana 24, un nivel de ≥200 µg/g. El cambio medio (DE) global desde el valor basal en el porcentaje predicho de VEF₁ en la semana 24 (variable exploratoria) fue de 1,8 (17,81).

Estudio 8: estudio en pacientes pediátricos con FQ menores de 24 meses

Se evaluaron el perfil farmacocinético, la seguridad y la eficacia de ivacaftor en pacientes con FQ de 6 meses a menos de 24 meses en una cohorte completa de pacientes en un estudio clínico de fase 3, abierto, de 24 semanas de duración, en curso, en pacientes menores de 24 meses (estudio 8).

En la parte B del estudio 8 fueron incluidos 19 pacientes de 12 meses a menos de 24 meses (edad media de 15,2 meses al inicio), de los cuales 18 pacientes completaron el periodo de tratamiento de 24 semanas, y 11 pacientes de 6 meses a menos de 12 meses (edad media de 9,0 meses al inicio), de los cuales todos completaron el periodo de tratamiento de 24 semanas. Los pacientes recibieron 25 mg, 50 mg o 75 mg de ivacaftor en función del peso corporal en cada visita del estudio (ver

sección 4.2). Ivacaftor se administró por vía oral cada 12 horas con alimentos que contenían grasas. Los pacientes continuaron con sus tratamientos de referencia prescritos para la FQ.

En la parte B del estudio 8 se evaluó la variable principal de seguridad durante las 24 semanas (ver sección 4.8). Las variables secundarias fueron la evaluación de la farmacocinética y el cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal durante las 24 semanas de tratamiento (ver Efectos farmacodinámicos). Las variables terciarias incluyeron medidas de eficacia tales como la elastasa-1 fecal y parámetros de crecimiento.

Para los pacientes de 6 meses a menos de 24 meses, con valores iniciales y de la semana 24 disponibles, se proporcionan en la Tabla 6 las puntuaciones z medias (DE) del peso ajustado a la edad, de la estatura ajustada a la edad y del peso ajustado a la estatura.

Tabla 6: Efecto de ivacaftor en los parámetros de crecimiento en pacientes de 6 meses a menos de 24 meses con valores iniciales y de la semana 24

Parámetro	Número de pacientes	Inicio		Cambio absoluto en la semana 24	
		Media (DE)	Mediana (mín, máx)	Media (DE)	Mediana (mín, máx)
Puntuación z del peso ajustado a la edad	29	0,34 (0,73)	0,27 [-1,46; 1,79]	0,23 (0,47)	0,13 [-0,54; 1,63]
Puntuación z de la estatura ajustada a la edad	28	0,10 (0,86)	0,15 [-1,45; 1,61]	0,27 (0,94)	0,44 [-1,81; 3,38]
Puntuación z del peso ajustado a la estatura	28	0,43 (0,92)	0,37 [-1,51; 2,16]	0,15 (0,94)	0,19 [-2,04; 2,22]

En los pacientes de 6 meses a menos de 24 meses, con valores iniciales y de la semana 24 disponibles, había 16 pacientes con insuficiencia pancreática al inicio (definida como valores de elastasa-1 fecal <200 µg/g) con valores medios (DE) de elastasa-1 fecal al inicio y en la semana 24 de 19,8 µg/g (23) y 248,2 µg/g (135,6), respectivamente (cambio absoluto medio [DE] de 228,4 µg/g [136,5]). Los resultados fueron coherentes en ambas cohortes de 12 meses a menos de 24 meses y de 6 meses a menos de 12 meses.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg a voluntarios sanos con el estómago lleno, la media (\pm DE) para el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 10 600 (5260) ng*h/ml y de 768 (233) ng/ml, respectivamente. Después de la administración cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de ivacaftor se alcanzaron a los 3 a 5 días, con una tasa de acumulación que osciló entre 2,2 y 2,9.

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de ivacaftor, la exposición a ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 25 mg cada 12 horas a 450 mg cada 12 horas. La exposición a ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso.

Ivacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La mediana (rango) del $t_{\text{máx}}$ es aproximadamente de 4,0 (3,0; 6,0) horas con el estómago lleno.

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

Distribución

Aproximadamente el 99 % de ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Ivacaftor no se fija a los eritrocitos humanos.

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

Biotransformación

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

Se desconoce el efecto de la actividad potencialmente reducida de CYP3A4 en pacientes portadores de la variante CYP3A4*22 en la exposición de ivacaftor.

Eliminación

Tras la administración oral en voluntarios sanos, la mayor parte de ivacaftor (87,8 %) fue eliminada en las heces después de la conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representaron aproximadamente el 65 % de la dosis total eliminada con un 22 % en forma de M1 y un 43 % en forma de M6. La excreción urinaria de ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante. La semivida terminal aparente fue aproximadamente de 12 horas tras una única dosis con el estómago lleno. El aclaramiento aparente (CL/F) de ivacaftor fue similar en los sujetos sanos y en los pacientes con FQ. El CL/F medio (\pm DE) tras una dosis única de 150 mg fue de 17,3 (8,4) l/h en sujetos sanos.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de ivacaftor es en general lineal con respecto al tiempo o al intervalo de dosis de 25 mg a 250 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Tras una sola dosis de 150 mg de ivacaftor, los sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron una $C_{\text{máx}}$ de ivacaftor similar (media [\pm DE] de 735 [331] ng/ml), pero el $AUC_{0-\infty}$ de ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media [\pm DE] de 16 800 [6140] ng*h/ml) en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. Las simulaciones para predecir la exposición en estado estacionario a ivacaftor mostraron que al reducir la dosis de 150 mg cada 12 horas a 150 mg una vez al día, los adultos con insuficiencia hepática moderada presentarían unos valores de C_{min} en estado estacionario similares a los obtenidos con una dosis de 150 mg cada 12 horas en adultos sin insuficiencia hepática. En función

de estos resultados, se recomienda un esquema modificado de Kalydeco en monoterapia en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver sección 4.2).

No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15) en la farmacocinética de ivacaftor. Se desconoce la magnitud del aumento de la exposición en estos pacientes, pero se espera que la exposición sea mayor que la observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Kalydeco en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios superen los riesgos (ver las secciones 4.2 y 4.4).

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético realizado en humanos, se observó una eliminación mínima de ivacaftor y sus metabolitos en la orina (solo el 6,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina). La excreción urinaria de ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante (menos del 0,01 % tras la administración oral de una única dosis de 500 mg).

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

Raza

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

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

En la Tabla 7 se presenta por grupo de edad la exposición a ivacaftor predicha según las concentraciones de ivacaftor observadas en los estudios de fase 2 y 3, determinada mediante un análisis de FC poblacional.

Tabla 7: Exposición media (DE) a ivacaftor por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	C _{min, ee} (ng/ml)	AUC _{τ, ee} (ng*h/ml)
6 meses a menos de 12 meses (5 kg a <7 kg) *	25 mg cada 12 h	336	5410
6 meses a menos de 12 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 h	508 (252)	9140 (4200)
12 meses a menos de 24 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 h	440 (212)	9050 (3050)
12 meses a menos de 24 meses (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	451 (125)	9600 (1800)
2 a 5 años (<14 kg)	50 mg cada 12 h	577 (317)	10 500 (4260)
2 a 5 años (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	629 (296)	11 300 (3820)

Grupo de edad	Dosis	C _{min, ee} (ng/ml)	AUC _{τ, ee} (ng*h/ml)
6 a 11 años [†] (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	641 (329)	10 760 (4470)
6 a 11 años [†] (≥25 kg)	150 mg cada 12 h	958 (546)	15 300 (7340)
12 a 17 años	150 mg cada 12 h	564 (242)	9240 (3420)
Adultos (≥18 años)	150 mg cada 12 h	701 (317)	10 700 (4100)

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

[†] Las exposiciones en los pacientes de 6 a 11 años son predicciones basadas en las simulaciones del modelo de FC poblacional utilizando los datos obtenidos para este grupo de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Embarazo y fertilidad

Ivacaftor se asoció a una disminución ligera del peso de las vesículas seminales, a una disminución del índice de fertilidad global y del número de gestaciones en las hembras apareadas con machos tratados y a reducciones significativas en el número de cuerpos lúteos y lugares de implantación con las consecuentes reducciones en el tamaño medio de las camadas y el número medio de embriones viables por camada en las hembras tratadas. La dosis sin efecto adverso observado para hallazgos de fertilidad proporciona un nivel de exposición de aproximadamente 4 veces la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administra como ivacaftor en monoterapia en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos. Se observó transferencia de ivacaftor a través de la placenta en ratas y conejas preñadas.

Desarrollo perinatal y posnatal

Ivacaftor redujo los índices de supervivencia y lactancia y produjo una disminución en los pesos corporales de las crías. La dosis sin efecto adverso observado para viabilidad y crecimiento de las crías proporciona un nivel de exposición de aproximadamente 3 veces la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administra como ivacaftor en monoterapia en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos.

Estudios en animales jóvenes

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 a niveles de exposición de ivacaftor de 0,22 veces la dosis máxima recomendada en humanos según la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administró como ivacaftor en monoterapia. No se ha observado este hallazgo en los fetos de las ratas hembra tratadas con ivacaftor entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías de rata expuestas a ivacaftor a través de la ingesta de la leche materna hasta el día 20 después de nacer, en las ratas de 7 semanas ni en los perros de 3,5 a 5 meses tratados con ivacaftor. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Succinato acetato de hipromelosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Manitol
Sucralosa
Laurilsulfato sódico (E487)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez mezclado, la mezcla ha demostrado ser estable durante una hora.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El granulado está envasado en un sobre de tereftalato de polietileno de orientación biaxial/polietileno/papel de aluminio/polietileno (BOPET/PE/papel de aluminio/PE).

Tamaño de envase de 56 sobres (contiene 4 estuches individuales con 14 sobres cada uno)

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/003
EU/1/12/782/004
EU/1/12/782/006

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

Fecha de la primera autorización: 23/julio/2012

Fecha de la última renovación: 28/abril/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio de eficacia a largo plazo para comparar la progresión de la enfermedad en niños con FQ con una mutación específica de apertura del canal de CFTR y una edad de 2 a 5 años en el momento de iniciar el tratamiento con Kalydeco con la progresión de la enfermedad en una cohorte simultánea ajustada de niños con FQ que nunca han recibido tratamiento con Kalydeco.	Análisis parcial 1: diciembre de 2017 Análisis parcial 2: diciembre de 2019 Análisis parcial 3: diciembre de 2021 Informe final: diciembre de 2023

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL BLÍSTER – ENVASE DE 56 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Tome el medicamento con alimentos que contengan grasas.

No rompa, mastique o disuelva los comprimidos.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kalydeco 150 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES – ENVASE DE 56 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 150 mg comprimidos
ivacaftor

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ESTUCHE DE BLÍSTERES – ENVASE DE 28 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

Tome el medicamento con alimentos que contengan grasas.

No rompa, mastique o disuelva los comprimidos.

Introduzca la pestaña para cerrar

Apertura

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kalydeco 150 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ESTUCHE DE BLÍSTERES – ENVASE DE 28 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de Kalydeco contiene 150 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

Tome el medicamento con alimentos que contengan grasas.

No rompa, mastique o disuelva los comprimidos.

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES – ENVASE DE 28 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 150 mg comprimidos
ivacaftor

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Tome el medicamento con alimentos que contengan grasas.

No rompa, mastique o disuelva los comprimidos.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kalydeco 150 mg comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 25 mg granulado en sobre
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 25 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

56 sobres

4 estuches individuales con 14 sobres cada uno

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de ésta y tómese todo.

Utilice en el plazo de una hora una vez mezclado, justo antes o después de tomar un alimento o un aperitivo que contenga grasas.

Levantar aquí para abrir

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kalydeco 25 mg granulado

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO
ESTUCHE DEL SOBRE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 25 mg granulado en sobre
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 25 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

14 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de ésta y tómese todo.

Utilice en el plazo de una hora una vez mezclado, justo antes o después de tomar un alimento o un aperitivo que contenga grasas.

Utilice las dosis de los 7 días antes de empezar otro estuche.

Mañana

Noche

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/006

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kalydeco 25 mg granulado
ivacaftor
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 50 mg granulado en sobre
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 50 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

56 sobres

4 estuches individuales con 14 sobres cada uno

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de ésta y tómese todo.

Utilice en el plazo de una hora una vez mezclado, justo antes o después de tomar un alimento o un aperitivo que contenga grasas.

Levantar aquí para abrir

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kalydeco 50 mg granulado

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO
ESTUCHE DEL SOBRE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 50 mg granulado en sobre
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 50 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

14 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de ésta y tómese todo.

Utilice en el plazo de una hora una vez mezclado, justo antes o después de tomar un alimento o un aperitivo que contenga grasas.

Utilice las dosis de los 7 días antes de empezar otro estuche.

Mañana

Noche

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/003

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kalydeco 50 mg granulado
ivacaftor
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 75 mg granulado en sobre
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 75 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

56 sobres

4 estuches individuales con 14 sobres cada uno

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de ésta y tómese todo.

Utilice en el plazo de una hora una vez mezclado, justo antes o después de tomar un alimento o un aperitivo que contenga grasas.

Levantar aquí para abrir

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kalydeco 75 mg granulado

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO
ESTUCHE DEL SOBRE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 75 mg granulado en sobre
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 75 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado en sobre

14 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Instrucciones de uso

Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de ésta y tómese todo.

Utilice en el plazo de una hora una vez mezclado, justo antes o después de tomar un alimento o un aperitivo que contenga grasas.

Utilice las dosis de los 7 días antes de empezar otro estuche.

Mañana

Noche

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/004

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kalydeco 75 mg granulado
ivacaftor
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película ivacaftor

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Kalydeco y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Kalydeco
3. Cómo tomar Kalydeco
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kalydeco
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kalydeco y para qué se utiliza

Kalydeco contiene el principio activo ivacaftor. Ivacaftor actúa a nivel del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), una proteína que forma un canal en la superficie celular que permite que partículas tales como el cloruro entren y salgan de la célula. Debido a las mutaciones en el gen *CFTR* (ver a continuación), el movimiento del cloruro se reduce en las personas con fibrosis quística (FQ). Ivacaftor ayuda a que ciertas proteínas CFTR anómalas se abran con más frecuencia para mejorar la entrada y salida del cloruro de la célula.

Kalydeco comprimidos está indicado para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores con un peso de 25 kg o más con fibrosis quística (FQ) y una de las siguientes mutaciones de apertura del canal en el gen *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*.

Kalydeco comprimidos también está indicado para el tratamiento de adultos de 18 años o mayores con FQ y una mutación *R117H* en el gen *CFTR*.

Kalydeco comprimidos también se puede utilizar en combinación con los comprimidos de tezacaftor/ivacaftor para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores con FQ que tienen dos mutaciones *F508del* en el gen *CFTR* (homocigóticos para la mutación *F508del*) o que tienen una mutación *F508del* y una segunda mutación concreta (heterocigóticos para la mutación *F508del*). Si le han recetado Kalydeco para tomar con tezacaftor/ivacaftor, lea el prospecto de tezacaftor/ivacaftor. Contiene información importante sobre cómo tomar estos dos medicamentos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Kalydeco

No tome Kalydeco

- si es alérgico a ivacaftor o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

- Consulte a su médico si tiene o ha tenido anteriormente problemas hepáticos. Puede ser necesario que su médico le ajuste la dosis.
- Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en la sangre en algunas personas que toman Kalydeco (solo o en combinación con tezacaftor/ivacaftor). Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas, que pueden indicar problemas de hígado:
 - Dolor o molestia en la zona superior derecha del estómago (abdomen)
 - Piel o blanco de los ojos de color amarillo
 - Pérdida de apetito
 - Náuseas o vómitos
 - Orina oscura

Su médico le hará análisis de sangre para comprobar cómo tiene el hígado antes y durante el tratamiento, sobre todo durante el primer año y especialmente si sus análisis de sangre indicaron que ha tenido las enzimas hepáticas elevadas en el pasado.

- Consulte a su médico si tiene o ha tenido anteriormente problemas renales.
- No se recomienda Kalydeco (solo o en combinación con tezacaftor/ivacaftor) si ha recibido un trasplante de órganos.
- En algunos niños y adolescentes tratados con Kalydeco (solo o en combinación con tezacaftor/ivacaftor) se ha observado una anomalía en el cristalino del ojo (catarata) sin ningún efecto en la visión.
Su médico le puede realizar algunas exploraciones en los ojos antes y durante el tratamiento.
- Kalydeco (solo o en combinación con tezacaftor/ivacaftor) se debe utilizar únicamente si tiene una de las mutaciones en el gen *CFTR* enumeradas en la sección 1 (Qué es Kalydeco y para qué se utiliza).

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe dar a niños menores de 6 meses con mutaciones de apertura del canal, ya que se desconoce si ivacaftor es seguro y eficaz en estos niños, ni a pacientes menores de 18 años con la mutación *R117H*, ya que es posible que ivacaftor no funcione con ellos.

Este medicamento no se debe dar en combinación con tezacaftor/ivacaftor a niños menores de 12 años, ya que se desconoce si ivacaftor es seguro y eficaz en ellos.

Otros medicamentos y Kalydeco

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de Kalydeco o hacer que haya una mayor probabilidad de efectos adversos. En concreto, informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos indicados a continuación. Su médico puede decidir ajustar la dosis o que necesite más revisiones.

- Antifúngicos tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y fluconazol, utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos.
- Antibacterianos tales como telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina y rifabutina, utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias.
- Antiepilépticos tales como fenobarbital, carbamazepina y fenitoína, utilizados para el tratamiento de las crisis epilépticas.
- Medicamentos a base de plantas tales como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus, utilizados después de un trasplante de órganos.
- Glucósidos cardiacos tales como digoxina, utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardiaco anormal llamado fibrilación auricular.

- Anticoagulantes tales como warfarina, utilizados para evitar que se formen coágulos de sangre o que se hagan más grandes en la sangre y en los vasos sanguíneos.
- Medicamentos para la diabetes tales como glimepirida y glipizida, utilizados para reducir los niveles de azúcar en la sangre.

Toma de Kalydeco con alimentos y bebidas

Evite los alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con Kalydeco ya que pueden aumentar los efectos adversos de Kalydeco al aumentar la cantidad de ivacaftor en el organismo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Si es posible, puede ser preferible evitar el uso de Kalydeco durante el embarazo, y su médico le ayudará a tomar una decisión sobre lo mejor para usted y su hijo.

Se desconoce si ivacaftor se excreta en la leche materna. Si tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar Kalydeco. Su médico decidirá si recomendarle que interrumpa la lactancia o que deje el tratamiento con ivacaftor. Su médico tendrá en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

Kalydeco puede producirle mareos. Si se encuentra mareado, no conduzca, monte en bicicleta ni utilice máquinas.

Información importante sobre el contenido de Kalydeco

Kalydeco contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Kalydeco contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Kalydeco

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada de Kalydeco es un comprimido de 150 mg cada 12 horas (en total 2 comprimidos: 300 mg al día).

La dosis recomendada de Kalydeco en combinación con tezacaftor/ivacaftor es un comprimido de tezacaftor/ivacaftor por la mañana y un comprimido de 150 mg de Kalydeco por la noche. Tome los comprimidos con un intervalo de 12 horas aproximadamente.

Debe seguir utilizando todos los demás medicamentos que utilice, a menos que su médico le indique que deje de tomar alguno.

Si tiene problemas hepáticos, ya sean moderados o graves, puede ser necesario que su médico le reduzca la dosis de sus comprimidos, ya que su hígado no eliminará el medicamento tan rápidamente como en las personas que tienen la función hepática normal.

Uso en niños

Este medicamento se presenta en otras formas (granulado en sobre) más adecuadas para niños menores de 6 años; pregunte a su médico o farmacéutico.

Kalydeco se debe tomar por vía oral.

Trague el comprimido entero. No rompa, mastique o disuelva los comprimidos. Tome los comprimidos de Kalydeco con alimentos que contengan grasas.

Las comidas o aperitivos que contienen grasas incluyen las preparadas con mantequilla o aceites o las que contienen huevos. Otros alimentos que contienen grasas son:

- Queso, leche entera, productos lácteos de leche entera, yogur, chocolate
- Carnes, pescado azul
- Aguacate, humus (puré de garbanzos), productos a base de soja (tofu)
- Frutos secos, barritas o bebidas nutricionales que contienen grasas

Si toma más Kalydeco del que debe

Puede presentar efectos adversos, incluidos los mencionados en la sección 4 a continuación. Si es así, consulte con su médico o farmacéutico. Si puede, enséñeles el medicamento y este prospecto.

Si olvidó tomar Kalydeco

Tómese la dosis olvidada si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que tenía que haber tomado la dosis. De lo contrario, espere hasta que le toque tomar la siguiente dosis de la forma habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Kalydeco

Tome Kalydeco durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos graves incluyen dolor de estómago (abdominal) y aumento de las enzimas hepáticas en la sangre. Consulte a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos efectos adversos.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Infección en las vías respiratorias altas (resfriado común), que incluye dolor de garganta y congestión nasal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Diarrea
- Erupción cutánea
- Cambios en el tipo de bacterias en los mocos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Mucosidad nasal
- Dolor de oído, molestia en el oído
- Pitidos en los oídos
- Enrojecimiento en el interior de los oídos
- Trastorno en el oído interno (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- Congestión de los senos paranasales
- Enrojecimiento en la garganta
- Bulto en la mama
- Ganas de vomitar (náuseas)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Taponamiento de los oídos
- Inflamación de la mama
- Agrandamiento de las mamas en hombres
- Cambios o dolor en los pezones

Efectos adversos adicionales en niños y adolescentes

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes son similares a los observados en adultos. Sin embargo, el aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es más frecuente en niños pequeños.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kalydeco

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kalydeco

El principio activo es ivacaftor. Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de ivacaftor.

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, succinato acetato de hipromelosa, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico (E487), sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.
- Recubrimiento: alcohol de polivinilo, dióxido de titanio (E171), macrogol (PEG 3350), talco, laca de aluminio índigo carmín (E132) y cera de carnauba.
- Tinta de impresión: shellac, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520) y solución concentrada de amoníaco.

Ver el final de la sección 2: Información importante sobre el contenido de Kalydeco.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Kalydeco de 150 mg tienen forma de cápsula, son de color azul claro, miden 16,5 mm x 8,4 mm y presentan la impresión “V 150” en tinta negra en una cara y nada en la otra.

Kalydeco se presenta en los siguientes tamaños de envase:

- Caja con estuches de blísteres que contiene 28 comprimidos recubiertos con película
- Caja de blísteres que contiene 56 comprimidos recubiertos con película
- Frasco que contiene 56 comprimidos recubiertos con película

Titular de la autorización de comercialización

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Responsable de la fabricación

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Prospecto: información para el paciente

Kalydeco 25 mg granulado en sobre
Kalydeco 50 mg granulado en sobre
Kalydeco 75 mg granulado en sobre
ivacaftor

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo o al farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo o al farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Kalydeco y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo tome Kalydeco
3. Cómo tomar Kalydeco
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kalydeco
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kalydeco y para qué se utiliza

Kalydeco contiene el principio activo ivacaftor. Ivacaftor actúa a nivel del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), una proteína que forma un canal en la superficie celular que permite que partículas tales como el cloruro entren y salgan de la célula. Debido a las mutaciones en el gen *CFTR* (ver a continuación), el movimiento del cloruro se reduce en las personas con fibrosis quística (FQ). Ivacaftor ayuda a que ciertas proteínas CFTR anómalas se abran con más frecuencia para mejorar la entrada y salida del cloruro de la célula.

Kalydeco granulado está indicado para el tratamiento de bebés y niños de 6 meses o mayores con un peso de 5 kg a menos de 25 kg con fibrosis quística (FQ) y una de las siguientes mutaciones de apertura del canal en el gen *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo tome Kalydeco

No tome Kalydeco

- si su hijo es alérgico a ivacaftor o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

- Consulte al médico de su hijo si su hijo tiene o ha tenido anteriormente problemas hepáticos. Puede ser necesario que el médico de su hijo le ajuste la dosis a su hijo.
- Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en la sangre en algunas personas que toman Kalydeco. Consulte al médico de su hijo inmediatamente si su hijo tiene alguno de los siguientes síntomas, que pueden indicar problemas de hígado:
 - Dolor o molestia en la zona superior derecha del estómago (abdomen)
 - Piel o blanco de los ojos de color amarillo
 - Pérdida de apetito
 - Náuseas o vómitos

- Orina oscura

El médico le hará análisis de sangre a su hijo para comprobar cómo tiene el hígado antes y durante el tratamiento, sobre todo durante el primer año y especialmente si los análisis de sangre indicaron que ha tenido las enzimas hepáticas elevadas en el pasado.

- Consulte al médico de su hijo si le han dicho que su hijo tiene o ha tenido anteriormente problemas renales.
- No se recomienda Kalydeco en pacientes que han recibido un trasplante de órganos.
- En algunos niños y adolescentes se ha observado una anomalía en el cristalino del ojo (catarata) sin ningún efecto en la visión durante el tratamiento.
El médico de su hijo le puede realizar algunas exploraciones en los ojos antes y durante el tratamiento con ivacaftor.

Niños

Este medicamento no se debe dar a niños menores de 6 meses con mutaciones de apertura del canal, ya que se desconoce si ivacaftor es seguro y eficaz en estos niños.

Otros medicamentos y Kalydeco

Informe al médico de su hijo o al farmacéutico si su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de Kalydeco o hacer que haya una mayor probabilidad de efectos adversos. En concreto, informe al médico de su hijo si su hijo está tomando alguno de los medicamentos indicados a continuación. El médico de su hijo puede decidir ajustar la dosis o que necesite más revisiones.

- Antifúngicos tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y fluconazol, utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos.
- Antibacterianos tales como telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina y rifabutina, utilizados para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias.
- Antiepilépticos tales como fenobarbital, carbamazepina y fenitoína, utilizados para el tratamiento de las crisis epilépticas.
- Medicamentos a base de plantas tales como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus, utilizados después de un trasplante de órganos.
- Glucósidos cardiacos tales como digoxina, utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardiaco anormal llamado fibrilación auricular.
- Anticoagulantes tales como warfarina, utilizados para evitar que se formen coágulos de sangre o que se hagan más grandes en la sangre y en los vasos sanguíneos.
- Medicamentos para la diabetes tales como glimepirida y glipizida, utilizados para reducir los niveles de azúcar en la sangre.

Toma de Kalydeco con alimentos y bebidas

Evite dar a su hijo alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento con Kalydeco ya que pueden aumentar los efectos adversos de Kalydeco al aumentar la cantidad de ivacaftor en el organismo de su hijo.

Conducción y uso de máquinas

Kalydeco puede hacer que su hijo se maree. Si su hijo se encuentra mareado, se recomienda que no monte en bicicleta o realice cualquier actividad que requiera toda su atención.

Información importante sobre el contenido de Kalydeco

Kalydeco contiene lactosa. Si el médico de su hijo le ha indicado que su hijo padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de que su hijo tome este medicamento.

Kalydeco contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Kalydeco

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico de su hijo. En caso de duda, consulte de nuevo al médico de su hijo.

El médico de su hijo determinará la dosis correcta para su hijo. Su hijo debe seguir utilizando todos los demás medicamentos, a menos que el médico de su hijo le indique que deje de tomar alguno.

En la Tabla 1 se facilitan las recomendaciones posológicas de Kalydeco.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para niños de 6 meses o mayores

Peso	Dosis	Dosis total diaria
5 kg a menos de 7 kg	Un sobre de 25 mg de granulado por vía oral cada 12 horas con alimentos que contengan grasas	50 mg
7 kg a menos de 14 kg	Un sobre de 50 mg de granulado por vía oral cada 12 horas con alimentos que contengan grasas	100 mg
14 kg a menos de 25 kg	Un sobre de 75 mg de granulado por vía oral cada 12 horas con alimentos que contengan grasas	150 mg
25 kg o más	Consultar el prospecto de Kalydeco comprimidos	

Si su hijo tiene problemas hepáticos, ya sean moderados o graves, puede ser necesario que su médico le reduzca la dosis de Kalydeco, ya que el hígado de su hijo no eliminará el medicamento de su cuerpo tan rápidamente como en los niños que tienen la función hepática normal.

- **Problemas hepáticos moderados:** se puede reducir la dosis a la mitad de la dosis indicada en la tabla anterior, es decir, un sobre una vez al día.
- **Problemas hepáticos graves:** no está recomendado su uso, pero el médico de su hijo decidirá si es adecuado que su hijo utilice este medicamento, en cuyo caso la dosis (como se indica en la tabla anterior) se debe reducir a un sobre cada dos días.

Kalydeco se debe tomar por vía oral.

Cada sobre es únicamente de un solo uso.

Administración de Kalydeco a su hijo:

- Sujete el sobre del granulado con la línea para cortar hacia arriba.
- Agite suavemente el sobre para que el contenido se asiente.
- Abra el sobre rompiendo o cortando por la línea para cortar.
- Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido adecuado para la edad. Los alimentos o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Algunos ejemplos de alimentos blandos o líquidos adecuados para la edad incluyen puré de frutas o de verduras, yogur, compota de manzana, agua, leche, leche materna, leche de fórmula o zumo.
- Una vez mezclado, dé el medicamento a su hijo inmediatamente. Si no es posible, dáselo en la hora siguiente de haberlo mezclado. Asegúrese de que se toma toda la mezcla inmediatamente.
- Justo antes o justo después de la administración, debe dar a su hijo un alimento o un aperitivo que contenga grasas (a continuación se dan algunos ejemplos).

Las comidas o aperitivos que contienen grasas incluyen las preparadas con mantequilla o aceites o las que contienen huevos. Otros alimentos que contienen grasas son:

- Queso, leche entera, productos lácteos de leche entera, yogur, leche materna, leche de fórmula, chocolate
- Carnes, pescado azul
- Aguacate, humus (puré de garbanzos), productos a base de soja (tofu)
- Frutos secos, barritas o bebidas nutricionales que contienen grasas

Si su hijo toma más Kalydeco del que debe

Su hijo puede presentar efectos adversos, incluidos los mencionados en la sección 4 a continuación. Si es así, consulte con el médico de su hijo o el farmacéutico. Si puede, enséñeles el medicamento de su hijo y este prospecto.

Si olvidó dar Kalydeco a su hijo

Dele la dosis olvidada si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que su hijo tenía que haber tomado la dosis. De lo contrario, espere hasta que le toque tomar la siguiente dosis de la forma habitual. No le dé una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Kalydeco de su hijo

Administre Kalydeco a su hijo durante todo el tiempo que le haya recomendado el médico de su hijo. No interrumpa el tratamiento a menos que el médico de su hijo se lo indique. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico de su hijo o al farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos graves incluyen dolor de estómago (abdominal) y aumento de las enzimas hepáticas en la sangre. Consulte al médico de su hijo inmediatamente si experimenta alguno de estos efectos adversos.

Efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Infección en las vías respiratorias altas (resfriado común), que incluye dolor de garganta y congestión nasal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Diarrea
- Erupción cutánea
- Cambios en el tipo de bacterias en los mocos

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Mucosidad nasal
- Dolor de oído, molestia en el oído
- Pitidos en los oídos
- Enrojecimiento en el interior de los oídos
- Trastorno en el oído interno (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- Congestión de los senos paranasales
- Enrojecimiento en la garganta
- Bulto en la mama

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Taponamiento de los oídos
- Inflamación de la mama
- Agrandamiento de las mamas en hombres
- Cambios o dolor en los pezones

Efectos adversos adicionales en niños y adolescentes

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes son similares a los observados en adultos. Sin embargo, el aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es más frecuente en niños pequeños.

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo o al farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kalydeco

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez mezclado, la mezcla ha demostrado ser estable durante una hora.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kalydeco

Kalydeco 25 mg granulado en sobre:

El principio activo es ivacaftor. Cada sobre contiene 25 mg de ivacaftor.

Kalydeco 50 mg granulado en sobre:

El principio activo es ivacaftor. Cada sobre contiene 50 mg de ivacaftor.

Kalydeco 75 mg granulado en sobre:

El principio activo es ivacaftor. Cada sobre contiene 75 mg de ivacaftor.

Los demás componentes son: sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, succinato acetato de hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, manitol, sucralosa y laurilsulfato sódico (E487).

Ver el final de la sección 2: Información importante sobre el contenido de Kalydeco.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kalydeco 25 mg granulado en sobre es un granulado de color blanco a blanquecino.

Kalydeco 50 mg granulado en sobre es un granulado de color blanco a blanquecino.

Kalydeco 75 mg granulado en sobre es un granulado de color blanco a blanquecino.

El granulado se suministra en sobres.

- Tamaño de envase de 56 sobres (contiene 4 estuches individuales con 14 sobres cada uno)

Titular de la autorización de comercialización

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irlanda

Tel.: +353 (0)1 761 7299

Responsable de la fabricación

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.