ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 75 mg comprimidos recubiertos con película
Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kalydeco 75 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de ivacaftor.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 83,6 mg de lactosa monohidrato.

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película

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 monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Kalydeco 75 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula de color azul claro, con la impresión "V 75" en tinta negra en una cara y nada en la otra (12,7 mm × 6,8 mm en la forma de comprimido modificada).

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película

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 × 8,4 mm en la forma de comprimido modificada).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kalydeco comprimidos está indicado:

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

- En un esquema combinado con comprimidos de tezacaftor/ivacaftor para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años de edad con fibrosis quística (FQ)

homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* con una de las siguientes mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*): *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* y *3849+10kbC→T*.

- En un esquema combinado con comprimidos de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años de edad con fibrosis quística (FQ) con al menos una mutación que no sea de Clase I en el gen *CFTR* (ver las secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir 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.

Kalydeco en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Posología

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

Tabla 1: Recomendaciones posológicas

Edad/peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
Ivacaftor en monoterapia		
A partir de 6 años de edad, ⩾25 kg	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
Ivacaftor en combinación con tezacaftor/ivacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	Un comprimido de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor	Un comprimido de 75 mg de ivacaftor
6 a <12 años, ≥30 kg	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
A partir de 12 años de edad	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
Ivacaftor en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	Dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor	Un comprimido de 75 mg de ivacaftor
6 a <12 años, ≥30 kg	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
A partir de 12 años de edad	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor

La dosis de la mañana y la dosis de la noche se deben tomar con un intervalo de 12 horas aproximadamente y con alimentos que contengan grasas (ver Forma de administración).

Dosis olvidadas

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

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

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

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

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

Edad/peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
Ivacaftor en monoterapia		
A partir de 6 años de edad, ≥25 kg	Un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	Alternar cada día: - un comprimido por la mañana de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor el primer día - un comprimido por la mañana de 75 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un comprimido por la mañana de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
6 a <12 años, ≥30 kg	Alternar cada día: - un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor el primer día - un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.

Edad/peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
A partir de 12 años de edad	Alternar cada día: - un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor el primer día - un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	Alternar cada día: - dos comprimidos por la mañana de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor el primer día - un comprimido por la mañana de 75 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Dos comprimidos por la mañana de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
6 a <12 años, ≥30 kg	Alternar cada día: - dos comprimidos por la mañana de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor el primer día - un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Dos comprimidos por la mañana de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
A partir de 12 años de edad	Alternar cada día: - dos comprimidos por la mañana de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor el primer día - un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor al día siguiente Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Dos comprimidos por la mañana de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

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

Edad/peso	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Ivacaftor en monoterapia		
A partir de 6 años de edad, ≥25 kg	Un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	**No se recomienda el uso,** a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, un comprimido por la mañana de 150 mg de ivacaftor cada dos días o con una frecuencia menor de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor		
6 a <12 años, <30 kg	Un comprimido por la mañana de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	**No se recomienda el uso,** a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, un comprimido de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor una vez al día o con una frecuencia menor de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
6 a <12 años, ≥30 kg	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	**No se recomienda el uso,** a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día o con una frecuencia menor de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.

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

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivacaftor en monoterapia en niños menores de 1 mes, ni en niños menores de 6 meses nacidos prematuramente (menos de 37 semanas de edad gestacional), ni en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor en niños menores de 6 años, ni en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Los datos disponibles en pacientes menores de 6 años con una mutación *R117H* en el gen *CFTR* son limitados. Los datos disponibles en pacientes a partir de 6 años de edad están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros. Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tomarlos ya que actualmente no hay datos clínicos que respalden otras formas de administración.

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Únicamente los pacientes con FQ con una mutación de apertura del canal (Clase III): *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* o *S549R* o una mutación *G970R* o *R117H* en al menos un alelo del gen *CFTR* fueron incluidos en los estudios 770-102, 770-103, 770-111 y 770-110 (ver sección 5.1).

En el estudio 770-111 fueron incluidos cuatro pacientes con la mutación *G970R*. En tres de los cuatro pacientes el cambio en la prueba de cloruro en el sudor fue <5 mmol/l y este grupo no demostró una mejoría clínicamente relevante en 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 ivacaftor en monoterapia en estos pacientes.

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

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

Transaminasas elevadas y daño hepático

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

Es frecuente el aumento moderado de las transaminasas (alanina-aminotransferasa [ALAT] o aspartato-aminotransferasa [ASAT]) en los sujetos con FQ. Se han observado aumentos de las transaminasas en algunos pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia y en esquemas combinados con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. En pacientes que toman ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, estos aumentos se han asociado a veces con aumentos concomitantes de la bilirrubina total. Por lo tanto, se recomienda evaluar las transaminasas (ALAT y ASAT) y la bilirrubina total en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En todos los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o de aumentos de las transaminasas, se debe considerar un control más frecuente de las pruebas de la función hepática. En caso de un aumento significativo de las transaminasas (p. ej., pacientes con ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN], o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración y hacer un seguimiento estrecho de los análisis de laboratorio hasta que remitan las anomalías. Una vez remita el aumento de las transaminasas, se deben considerar los beneficios y riesgos de reanudar el tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática

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

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

Depresión

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

Insuficiencia renal

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

Mutaciones que probablemente no respondan al tratamiento modulador

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

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

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

Pacientes después de un trasplante de órganos

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

Acontecimientos de erupción

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

Interacciones con otros medicamentos

Inductores de CYP3A

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

Inhibidores de CYP3A

La exposición a ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor aumenta cuando se administra con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Se debe ajustar la dosis de ivacaftor cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver la Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.5).

Población pediátrica

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

Excipientes con efecto conocido

Lactosa

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

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Medicamentos que afectan a la farmacocinética de ivacaftor

Inductores de CYP3A

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

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

Inhibidores de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A. La administración conjunta con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor (determinada como área bajo la curva [AUC]) en 8,5 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de ivacaftor si se administra con inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina (ver la Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.4).

La administración conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor en 3 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de ivacaftor en los pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol, eritromicina y verapamilo (ver la Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.4).

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

Capacidad de ivacaftor para interactuar con transportadores

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

Ciprofloxacino

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

Medicamentos a los que afecta ivacaftor

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

Sustratos de CYP2C9

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

Digoxina y otros sustratos de P-gp

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

Sustratos de CYP3A

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

Anticonceptivos hormonales

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

Los datos limitados muestran que ivacaftor se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ivacaftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes a partir de 6 años de edad que recibieron ivacaftor son cefalea (23,9 %), dolor orofaríngeo (22,0 %), infección del tracto respiratorio superior (22,0 %), congestión nasal (20,2 %), dolor abdominal (15,6 %), nasofaringitis (14,7 %), diarrea (12,8 %), mareos (9,2 %), erupción (12,8 %) y bacterias en el esputo (12,8 %). El aumento de las transaminasas ocurrió en el 12,8 % de los pacientes tratados con ivacaftor frente al 11,5 % de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes de 2 a menos de 6 años las reacciones adversas más frecuentes fueron congestión nasal (26,5 %), infección del tracto respiratorio superior (23,5 %), aumento de las transaminasas (14,7 %), erupción (11,8 %) y bacterias en el esputo (11,8 %).

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

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas observadas con ivacaftor en monoterapia en los ensayos clínicos (estudios controlados con placebo y estudios no controlados) en los que la duración de la exposición a ivacaftor osciló entre 16 semanas y 144 semanas. En la Tabla 4 se proporcionan también las reacciones adversas adicionales observadas con ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor y/o en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas

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

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

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aumento de las transaminasas

Durante los estudios clínicos 770-102 y 770-103 controlados con placebo, de 48 semanas de duración, de ivacaftor en monoterapia en pacientes a partir de 6 años de edad, la incidencia de niveles máximos de las transaminasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 3,7 %, 3,7 % y 8,3 % en los pacientes tratados con ivacaftor y del 1,0 %, 1,9 % y 8,7 % en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Dos pacientes, uno en el grupo de placebo y uno en el grupo de ivacaftor suspendieron de forma definitiva el tratamiento por las transaminasas elevadas, ambos con valores >8 veces el LSN. Ningún paciente tratado con ivacaftor experimentó un aumento de las transaminasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >1,5 veces el LSN. En los pacientes tratados con ivacaftor, la mayoría de los aumentos de las transaminasas de hasta 5 veces el LSN remitió sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se interrumpió la administración de ivacaftor en la mayoría de los pacientes con un aumento de las transaminasas >5 veces el LSN. En todos los casos en los que se interrumpió la administración debido a las transaminasas elevadas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4).

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

transaminasas elevadas. Ningún paciente tratado con tezacaftor/ivacaftor presentó un aumento de las transaminasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >2 veces el LSN.

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

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

Acontecimientos de erupción

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

Creatinfosfoquinasa elevada

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

Presión arterial elevada

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

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

Población pediátrica

Ivacaftor en monoterapia

Se evaluó la seguridad de ivacaftor en monoterapia durante 24 semanas en 43 pacientes de entre 1 mes y menos de 24 meses de edad (con 7 pacientes menores de 4 meses de edad), en 34 pacientes de entre 2 y menos de 6 años de edad, en 61 pacientes de entre 6 y menos de 12 años de edad y en 94 pacientes de entre 12 y menos de 18 años de edad.

El perfil de seguridad de ivacaftor (en monoterapia o en un esquema combinado) es por lo general coherente entre los pacientes pediátricos y también es coherente con el de los pacientes adultos.

La incidencia de aumento de las transaminasas (ALAT o ASAT) observada en los estudios 770-103, 770-111 y 770-110 (pacientes de 6 a menos de 12 años), el estudio 770-108 (pacientes de 2 a menos de 6 años) y el estudio 770-124 (pacientes de 1 a menos de 24 meses), se describen en la Tabla 5. En los estudios controlados con placebo, la incidencia de aumento de las transaminasas fue similar entre el tratamiento con ivacaftor (15 %) y el placebo (14,6 %). Los picos máximos en los resultados de las pruebas de la función hepática fueron por lo general mayores en los pacientes pediátricos que en los pacientes de mayor edad. En todas las poblaciones, los picos máximos en los resultados de las pruebas de la función hepática volvieron a los niveles basales tras la interrupción del tratamiento, y en casi todos los casos en los que se interrumpió la administración debido al aumento de las transaminasas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4). Se observaron casos indicativos de reexposición positiva.

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

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

Grupo de edad	**n**	**% de pacientes >3 veces el LSN**	**% de pacientes >5 veces el LSN**	**% de pacientes >8 veces el LSN**
6 a <12 años	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 a <6 años	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 a <24 meses	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 a <12 meses	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor

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

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

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

Ivacaftor en esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

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

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

Erupción

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

Opacidad lenticular

Un paciente presentó un acontecimiento adverso de opacidad lenticular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema 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 en monoterapia

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR, es decir, ivacaftor *in vitro* aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas (indicadas en la sección 4.1) con una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal. Asimismo, ivacaftor potenció la probabilidad de apertura del canal de *R117H* del gen *CFTR*, que tiene tanto una probabilidad baja de apertura del canal como una amplitud reducida de corriente del canal (conductancia). La mutación *G970R* causa un defecto de empalme (*splicing defect*) que da lugar a un nivel bajo o nulo de proteína CFTR en la superficie celular, lo que puede explicar los resultados observados en los sujetos con esta mutación en el estudio 770-111 (ver Efectos farmacodinámicos y Eficacia clínica y seguridad).

Las respuestas *in vitro* observadas en los experimentos de fijación de membranas de un solo canal utilizando membranas de células de roedores que expresaban las formas de CFTR mutantes no

corresponden necesariamente a la respuesta farmacodinámica *in vivo* (por ejemplo, cloruro en el sudor) o al beneficio clínico. No se ha elucidado por completo el mecanismo exacto que lleva a ivacaftor a potenciar la actividad de apertura de formas normales de CFTR y algunas formas de CFTR mutantes en este sistema.

Ivacaftor en esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hay personas con FQ que presentan dos mutaciones raras en el gen *CFTR* que no son *F508del* no enumeradas en la Tabla 6. Siempre que no presenten dos mutaciones de clase I (nulas) (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR) (ver sección 4.1), pueden responder al tratamiento. En estos casos, se puede considerar el uso de Kaftrio cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión médica.
El diagnóstico individual de la FQ se debe basar en las guías diagnósticas y en el criterio clínico, ya que existe una variabilidad considerable en el fenotipo de los pacientes que presentan el mismo genotipo.
* Mutaciones respaldadas por datos clínicos.
† Mutaciones respaldadas por datos del mundo real en ≥5 pacientes.
‡ Mutaciones complejas/compuestas en las que un único alelo del gen *CFTR* presenta múltiples mutaciones; estas existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo.
Las mutaciones no citadas se incluyen en función del ensayo FRT, en el que una respuesta positiva es indicativa de una respuesta clínica.

Efectos farmacodinámicos

Ivacaftor en monoterapia

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

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

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

Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor

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

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

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

Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

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

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

En el estudio 445-106 (pacientes de 6 a menos de 12 años homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* y con una mutación de función mínima), el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal (n = 62) hasta la semana 24 (n = 60) fue de −60,9 mmol/l (IC del 95 %: −63,7; −58,2)[*]. El cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 12 (n = 59) fue de −58,6 mmol/l (IC del 95 %: −61,1; −56,1).
[*]No todos los participantes incluidos en los análisis tenían datos disponibles para todas las visitas de seguimiento, especialmente a partir de la semana 16. La recogida de datos en la semana 24 se vio dificultada por la pandemia de COVID-19. Los datos de la semana 12 se vieron menos afectados por la pandemia.

En el estudio 445-116 (pacientes de 6 a menos de 12 años heterocigóticos para la mutación *F508del* y una mutación de función mínima), la media de mínimos cuadrados de la diferencia entre tratamientos para el grupo de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en combinación con ivacaftor frente a placebo para el cambio absoluto en el cloruro del sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de −51,2 mmol/l (IC del 95 %: −55,3; −47,1).

En el estudio 445-124 (pacientes a partir de 6 años de edad con una mutación apta no *F508del* en *CFTR* que responde a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), el cambio absoluto medio del cloruro en el

sudor desde el valor basal hasta la semana 24 en comparación con placebo fue de –28,3 mmol/l (IC del 95 %: –32,1; –24,5 mmol/l; p <0,0001).

Eficacia clínica y seguridad

Ivacaftor en monoterapia

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

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

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

El estudio 770-102 evaluó a 161 pacientes a partir de 12 años de edad; 122 (75,8 %) pacientes presentaban la mutación *F508del* en el segundo alelo. Al inicio del estudio, los pacientes del grupo de placebo utilizaron algunos medicamentos a una frecuencia mayor que los del grupo de ivacaftor. Estos medicamentos incluyeron dornasa alfa (73,1 % frente a 65,1 %), salbutamol (53,8 % frente a 42,2 %), tobramicina (44,9 % frente a 33,7 %) y salmeterol/fluticasona (41,0 % frente a 27,7 %). En la línea base, el valor medio predicho de VEF_1 era del 63,6 % (intervalo: 31,6 % a 98,2 %) y la edad media era de 26 años (intervalo: 12 a 53 años).

El estudio 770-103 evaluó a 52 pacientes de 6 a 11 años en el momento de la selección; el peso corporal medio (DE) era de 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientes presentaban la mutación *F508del* en el segundo alelo. En la línea base, el valor medio predicho de VEF_1 era del 84,2 % (intervalo: 44,0 % a 133,8 %) y la edad media era de 9 años (intervalo: 6 a 12 años); 8 (30,8 %) pacientes del grupo de placebo y 4 (15,4 %) pacientes del grupo de ivacaftor tenían un VEF_1 inferior al 70 % del predicho en la línea base.

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

La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 10,6 puntos porcentuales (8,6; 12,6) en el estudio 770-102 y de 12,5 puntos porcentuales (6,6; 18,3) en el estudio 770-103. La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio relativo medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 fue del 17,1 % (13,9; 20,2) en el estudio 770-102 y del 15,8 % (8,4; 23,2) en el estudio 770-103. El cambio medio desde el valor basal hasta la semana 24 en VEF_1 (l) fue de 0,37 l en el grupo de ivacaftor y de 0,01 l en el grupo de placebo en el estudio 770-102 y de 0,30 l en el grupo de ivacaftor y de 0,07 l en el grupo de placebo en el estudio 770-103. En ambos estudios, las mejorías en el VEF_1 fueron de inicio rápido (día 15) y duraron hasta la semana 48.

La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes de 12 a 17 años fue de 11,9 puntos porcentuales (5,9; 17,9) en el estudio 770-102. La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes con un valor basal de VEF_1 predicho superior al 90 % fue de 6,9 puntos porcentuales (–3,8; 17,6) en el estudio 770-103.

Los resultados correspondientes a las variables secundarias clínicamente relevantes se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Efecto de ivacaftor en otras variables de eficacia en los estudios 770-102 y 770-103

	Estudio 770-102		Estudio 770-103	
Variable	**Diferencia del tratamiento[a] (IC del 95 %)**	**Valor *p***	**Diferencia del tratamiento[a] (IC del 95 %)**	**Valor *p***
Cambio absoluto medio desde el valor basal en la puntuación del dominio respiratorio en CFQ-R[b] (puntos)[c]				
Hasta la semana 24	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (–1,4; 13,5)	0,1092
Hasta la semana 48	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (–1,6; 11,8)	0,1354
Riesgo relativo de exacerbación pulmonar				
Hasta la semana 24	0,40[d]	0,0016	NA	NA
Hasta la semana 48	0,46[d]	0,0012	NA	NA
Cambio absoluto medio desde el valor basal en el peso corporal (kg)				
En la semana 24	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
En la semana 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Cambio absoluto medio desde el valor basal en el IMC (kg/m^2)				
En la semana 24	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
En la semana 48	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Cambio medio desde el valor basal en las puntuaciones z				
Puntuaciones z del peso por edad en la semana 48[e]	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Puntuaciones z del IMC por edad en la semana 48[e]	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

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

[a] Diferencia del tratamiento = efecto de ivacaftor –efecto de placebo.

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

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

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

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

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

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

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

parte 1 y de 16 semanas para los pacientes aleatorizados a la secuencia de tratamiento ivacaftor/placebo de la parte 1.

Se incluyó en el estudio a 39 pacientes (edad media: 23 años) con un porcentaje predicho de VEF_1 basal ≥40 % (porcentaje predicho medio de VEF_1 del 78 % [intervalo: 43 % a 119 %]). Un 62 % (24/39) de los pacientes eran portadores de la mutación *F508del* del gen *CFTR* en el segundo alelo. Un total de 36 pacientes pasaron a la parte 2 (18 por secuencia de tratamiento).

En la parte 1 del estudio 770-111, el porcentaje predicho medio de VEF_1 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 VEF_1 (variable primaria de eficacia) fue del 7,5 % en el periodo de ivacaftor y del –3,2 % en el periodo de placebo. La diferencia del tratamiento observada (IC del 95 %) entre ivacaftor y placebo fue del 10,7 (7,3; 14,1) (p <0,0001).

El efecto de ivacaftor en la población global del estudio 770-111 (incluidas las variables secundarias del cambio absoluto en el IMC a las 8 semanas de tratamiento y el cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R durante las 8 semanas de tratamiento) y conforme a la mutación concreta (cambio absoluto en el cloruro en el sudor y en el porcentaje predicho de VEF_1 a la semana 8) se muestra en la Tabla 8. De acuerdo a la respuesta clínica (porcentaje predicho de VEF_1) y a la respuesta farmacodinámica (cloruro en el sudor) a ivacaftor, no se pudo establecer la eficacia en los pacientes con la mutación *G970R*.

Tabla 8: Efecto de ivacaftor para las variables de eficacia en la población global y para las mutaciones específicas en el gen *CFTR*

Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF_1	**IMC (kg/m^2)**	**Puntuación (puntos) en el CFQ-R dominio respiratorio**
hasta la semana 8	**a la semana 8**	**hasta la semana 8**
Todos los pacientes (N = 39) Los resultados se muestran como cambio medio (IC del 95 %) desde el valor basal de los pacientes tratados con ivacaftor frente a placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)

Pacientes agrupados conforme a los tipos de mutaciones (n)
Los resultados se muestran como el cambio medio (mínimo y máximo) desde el valor basal de los pacientes tratados con ivacaftor a la semana 8*

Mutación (n)	**Cambio absoluto en el cloruro en el sudor (mmol/l)**	**Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF_1 (puntos porcentuales)**
	a la semana 8	**a la semana 8**
G1244E (5)	–55 (–75; –34)	8 (–1; 18)
G1349D (2)	–80 (–82; –79)	20 (3; 36)
G178R (5)	–53 (–65; –35)	8 (–1; 18)
G551S (2)	–68†	3†
G970R# (4)	–6 (–16; –2)	3 (–1; 5)
S1251N (8)	–54 (–84; –7)	9 (–20; 21)
S1255P (2)	–78 (–82; –74)	3 (–1; 8)
S549N (6)	–74 (–93; –53)	11 (–2; 20)
S549R (4)	–61†† (–71; –54)	5 (–3; 13)

* No se realizaron análisis estadísticos debido al pequeño número de mutaciones concretas.
† Refleja los resultados de un paciente con la mutación *G551S* con datos en el punto temporal de las 8 semanas.
†† n = 3 para el análisis del cambio absoluto en el cloruro en el sudor.
\# Causa un defecto de empalme que da lugar a un nivel bajo o nulo de proteína CFTR en la superficie celular.

En la parte 2 del estudio 770-111, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 desde la semana 16 de la parte 2 fue del –7,4 % (5,5 %).

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

El estudio 770-104 (parte A) fue un estudio de fase 2, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado 4:1, de 16 semanas de duración, en el que se administró ivacaftor (150 mg cada 12 horas) a 140 pacientes con FQ a partir de 12 años de edad que eran homocigóticos para la mutación *F508del* del gen *CFTR* y con un VEF_1 ≥40 % del predicho.

El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 16 en el porcentaje predicho de VEF_1 (variable primaria de eficacia) fue de 1,5 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de −0,2 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 1,7 puntos porcentuales (IC del 95 %: –0,6; 4,1); esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,15).

Estudio 770-105: estudio de extensión abierta

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

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

La Tabla 9 muestra los resultados del cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF_1 para ambos grupos de pacientes. Para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor el porcentaje predicho de VEF_1 basal es el del estudio 770-105, mientras que para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor el valor basal es el de los estudios 770-102 y 770-103.

Tabla 9: Efecto de ivacaftor en el porcentaje predicho de VEF_1 en el estudio 770-105

Estudio original y grupo de tratamiento	Duración del tratamiento con ivacaftor (semanas)	Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal (puntos porcentuales)	
		N	Media (DE)
Estudio 770-102			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	–1,2 (7,8)†
	96	55	9,5 (11,2)
Estudio 770-103			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	–0,6 (10,1)†
	96	21	10,5 (11,5)

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

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

Cuando se compara el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal del estudio 770-105 para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor (n = 72) que pasaron del estudio 770-102, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF_1 fue del 0,0 % (9,05), mientras que para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor (n = 25) que pasaron del estudio 770-103 este valor fue del 0,6 % (9,1). Esto muestra que los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor mantenían la mejoría observada en la semana 48 del estudio inicial (día 0 hasta la semana 48) en el porcentaje predicho de VEF_1 hasta la semana 144. No hubo ninguna mejoría adicional en el estudio 770-105 (semana 48 hasta la semana 144).

Para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor del estudio 770-102, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue más alta en el estudio inicial cuando los pacientes recibían placebo (1,34 acontecimientos/año) que durante el estudio 770-105 siguiente cuando los pacientes pasaron a recibir ivacaftor (0,48 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48, y 0,67 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96). Para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor del estudio 770-102, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,57 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48 cuando los pacientes recibían ivacaftor. Cuando pasaron al estudio 770-105, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,91 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48 y de 0,77 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96.

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

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

En el estudio 770-110 se evaluaron 69 pacientes a partir de 6 años de edad; 53 (76,8 %) pacientes tenían la mutación *F508del* en el segundo alelo. La variante poli-T de *R117H* confirmada fue *5T* en 38 pacientes y *7T* en 16 pacientes. En la línea base, el valor medio predicho de VEF_1 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 VEF_1 (variable primaria de eficacia) fue de 2,57 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de 0,46 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 2,1 puntos porcentuales (IC del 95 %: –1,1; 5,4).

Se realizó un análisis de subgrupos previamente planificado en pacientes a partir de 18 años de edad (26 pacientes con placebo y 24 pacientes con ivacaftor). El tratamiento con ivacaftor produjo un cambio absoluto medio en el porcentaje predicho de VEF_1 hasta la semana 24 de 4,5 puntos

porcentuales en el grupo de ivacaftor frente a –0,46 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 5,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 1,1; 8,8).

En un análisis de subgrupos en pacientes con una variante genética *R117H-5T* confirmada, la diferencia en el cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 24 en el porcentaje predicho de VEF_1 entre el grupo de ivacaftor y placebo fue del 5,3 % (IC del 95 %: 1,3; 9,3). En los pacientes con una variante genética *R117H-7T* confirmada, la diferencia del tratamiento entre el grupo de ivacaftor y placebo fue del 0,2 % (IC del 95 %: −8,1; 8,5).

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor

Se evaluaron la eficacia y la seguridad en pacientes de 6 a menos de 12 años (edad media de 8,6 años) en un estudio de fase 3, doble ciego, de 8 semanas de duración (estudio 661-115) con 67 pacientes que fueron aleatorizados en una proporción 4:1 a ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor o a un grupo enmascarado. Cuarenta y dos pacientes eran homocigóticos para la mutación *F508del* (F/F) y 12 eran heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación

asociada a la actividad residual de CFTR (F/RF). Los pacientes fueron elegibles para pasar a un estudio de extensión abierta de 96 semanas de duración (estudio 661-116 parte A). Consultar el Resumen de las Características del Producto de tezacaftor/ivacaftor para más información.

Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg a voluntarios sanos con el estómago lleno, la media (± DE) para el AUC y la $C_{máx}$ fue de 10,60 (5,26) µg h/ml y de 0,768 (0,233) µg/ml, respectivamente. Después de la administración cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de ivacaftor se alcanzaron a los 3 a 5 días, con una tasa de acumulación que osciló entre 2,2 y 2,9.

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de ivacaftor, la exposición a ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 25 mg cada 12 horas a 450 mg cada 12 horas. Cuando se administró con alimentos con contenido graso, la exposición a ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces. Cuando se administró junto con tezacaftor y elexacaftor, el aumento en el AUC fue similar (aproximadamente 3 veces y 2,5 a 4 veces, respectivamente). Por lo tanto, ivacaftor, administrado en monoterapia o en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La mediana (rango) del $t_{máx}$ 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 $C_{máx}$. 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 (± DE) fue de 353 l (122).

Biotransformación

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

El efecto del genotipo heterocigótico de CYP3A4*22 en la exposición a ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor es coherente con el efecto de la administración junto con un inhibidor débil de CYP3A4, lo que no tiene relevancia clínica. No se considera necesario ajustar la dosis de ivacaftor, tezacaftor o elexacaftor. Se espera que el efecto en los pacientes con genotipo homocigótico de CYP3A4*22 sea más intenso. Sin embargo, no se dispone de datos para dichos pacientes.

Eliminación

Tras la administración oral en voluntarios sanos, la mayor parte de ivacaftor (87,8 %) fue eliminada en las heces después de la conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representaron aproximadamente el 65 % de la dosis total eliminada con un 22 % en forma de M1 y un 43 % en forma de M6. La excreción urinaria de ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante. La semivida terminal aparente fue aproximadamente de 12 horas tras una única dosis con el estómago lleno. El aclaramiento aparente (CL/F) de ivacaftor fue similar en los sujetos sanos y en los pacientes con FQ. El CL/F medio (± 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 $C_{máx}$ de ivacaftor similar (media [± DE] de 0,735 [0,331] µg/ml), pero el $AUC_{0-\infty}$ de ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media [± DE] de 16,80 [6,14] µg 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 $C_{mín}$ en estado estacionario similares a los obtenidos con una dosis de 150 mg cada 12 horas en adultos sin insuficiencia hepática.

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

No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15) en la farmacocinética de ivacaftor. Se desconoce la magnitud del aumento de la exposición en estos pacientes, pero se espera que la exposición sea mayor que la observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Para obtener orientación sobre el uso adecuado y la modificación de la dosis, ver la Tabla 3 en la sección 4.2.

Insuficiencia renal

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

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

Raza

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

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

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

Población pediátrica

En la Tabla 10 se presenta por grupo de edad la exposición a ivacaftor predicha según las concentraciones de ivacaftor observadas en los estudios de fase 2 y 3, determinada mediante un análisis compartimental.

Tabla 10: Exposición media (DE) a ivacaftor por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	$C_{mín, ee}$ (µg/ml)	$AUC_{0\text{-}12\ h, ee}$ (µg·h/ml)
1 mes a menos de 2 meses (≥3 kg)*	13,4 mg cada 24 h	0,300 (0,221)†	5,84 (2,98)†
2 meses a menos de 4 meses (≥3 kg)*	13,4 mg cada 12 h	0,406 (0,266)†	6,45 (3,43)†
4 meses a menos de 6 meses (≥5 kg)*	25 mg cada 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 meses a menos de 12 meses (≥5 kg a <7 kg)‡	25 mg cada 12 h	0,336	5,41
6 meses a menos de 12 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 meses a menos de 24 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 meses a menos de 24 meses (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)

Grupo de edad	Dosis	$C_{mín, ee}$ (µg/ml)	$AUC_{0-12\ h, ee}$ (µg·h/ml)
2 a 5 años (<14 kg)	50 mg cada 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2 a 5 años (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 a 11 años[§] (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 a 11 años[§] (≥25 kg)	150 mg cada 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12 a 17 años	150 mg cada 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Adultos (≥18 años)	150 mg cada 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

[*] Los pacientes de 1 mes a menos de 6 meses de edad tenían una edad gestacional ≥37 semanas.
[†] Las exposiciones de 1 mes a menos de 4 meses de edad son predicciones basadas en simulaciones del modelo de FC de base fisiológica que incorpora datos del grupo de edad dado.
[‡] Valores basados en los datos de un solo paciente; no se comunicó la desviación estándar.
[§] Las exposiciones en los pacientes de 6 a 11 años son predicciones basadas en las simulaciones del modelo de FC poblacional utilizando los datos obtenidos para este grupo de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Embarazo y fertilidad

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

Desarrollo perinatal y posnatal

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

Estudios en animales jóvenes

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 a niveles de exposición de ivacaftor de 0,22 veces la dosis máxima recomendada en humanos según la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administró como ivacaftor en monoterapia. No se ha observado este hallazgo en los fetos de las ratas hembra tratadas con ivacaftor entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías de rata expuestas a ivacaftor a través de la ingesta de la leche materna hasta el día 20 después de nacer, en las ratas de 7 semanas ni en los perros de 3,5 a 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 (E 487)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Película del comprimido

Alcohol de polivinilo
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol (PEG 3350)
Talco
Laca de aluminio índigo carmín (E 132)
Cera de carnauba

Tinta de impresión

Shellac
Óxido de hierro negro (E 172)
Propilenglicol (E 1520)
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

Blísteres termoformados (policlorotrifluoroetileno [PCTFE]/papel de aluminio) o 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.

Kalydeco 75 mg comprimidos recubiertos con película

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:
- Caja con estuches de blísteres que contiene 28 comprimidos recubiertos con película

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/001
EU/1/12/782/002
EU/1/12/782/005
EU/1/12/782/007

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

Fecha de la primera autorización: 23/julio/2012
Fecha de la última renovación: 29/abril/2022

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 https://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 13,4 mg granulado en sobre
Kalydeco 25 mg granulado en sobre
Kalydeco 50 mg granulado en sobre
Kalydeco 59,5 mg granulado en sobre
Kalydeco 75 mg granulado en sobre

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kalydeco 13,4 mg granulado en sobre

Cada sobre contiene 13,4 mg de ivacaftor.

Excipiente con efecto conocido

Cada sobre contiene 19,7 mg de lactosa monohidrato.

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 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 monohidrato.

Kalydeco 59,5 mg granulado en sobre

Cada sobre contiene 59,5 mg de ivacaftor.

Excipiente con efecto conocido

Cada sobre contiene 87,3 mg de lactosa 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 monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado en sobre (granulado)

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kalydeco granulado está indicado:

- En monoterapia para el tratamiento de lactantes de al menos 1 mes y niños con un peso de 3 kg a menos de 25 kg con fibrosis quística (FQ) y una mutación *R117H* en el gen *CFTR* o una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (Clase III) en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*): *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* o *S549R* (ver las secciones 4.4 y 5.1).

- En un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes pediátricos de 2 a menos de 6 años con al menos una mutación que no sea de Clase I en el gen *CFTR* (ver las secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir 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). Se debe determinar la fase de la variante poli-T identificada con la mutación *R117H* de acuerdo con las recomendaciones clínicas locales.

Kalydeco en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Posología

Las recomendaciones posológicas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas

Edad	Peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
Ivacaftor en monoterapia			
1 mes a menos de 2 meses	≥3 kg	Un sobre de ivacaftor 13,4 mg granulado	Ninguna dosis por la noche
2 meses a menos de 4 meses	≥3 kg	Un sobre de ivacaftor 13,4 mg granulado	Un sobre de ivacaftor 13,4 mg granulado
4 meses a menos de 6 meses	≥5 kg	Un sobre de ivacaftor 25 mg granulado	Un sobre de ivacaftor 25 mg granulado
A partir de 6 meses de edad	≥5 kg a <7 kg	Un sobre de ivacaftor 25 mg granulado	Un sobre de ivacaftor 25 mg granulado
	≥7 kg a <14 kg	Un sobre de ivacaftor 50 mg granulado	Un sobre de ivacaftor 50 mg granulado
	≥14 kg a <25 kg	Un sobre de ivacaftor 75 mg granulado	Un sobre de ivacaftor 75 mg granulado
	≥25 kg	Ver la ficha técnica o resumen de las características del producto de Kalydeco comprimidos para más información	
Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor			
2 años a menos de 6 años	10 a <14 kg	Un sobre de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulado	Un sobre de ivacaftor 59,5 mg granulado
	≥14 kg	Un sobre de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulado	Un sobre de ivacaftor 75 mg granulado

La dosis de la mañana y la dosis de la noche se deben tomar con un intervalo de 12 horas aproximadamente y con alimentos que contengan grasas (ver Forma de administración).

Dosis olvidadas

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

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

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

Durante la administración concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A, se debe ajustar la dosis de ivacaftor como se detalla en la Tabla 2 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

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

Edad/peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
Ivacaftor en monoterapia		
1 mes a menos de 6 meses	**No se recomienda el uso.**	**No se recomienda el uso.**
A partir de 6 meses de edad, ≥5 kg a <7 kg	Un sobre de ivacaftor 25 mg granulado una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un sobre de ivacaftor 25 mg granulado dos veces por semana. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
A partir de 6 meses de edad, ≥7 kg a <14 kg	Un sobre de ivacaftor 50 mg granulado una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un sobre de ivacaftor 50 mg granulado dos veces por semana. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
A partir de 6 meses de edad, ≥14 kg a <25 kg	Un sobre de ivacaftor 75 mg granulado una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un sobre de ivacaftor 75 mg granulado dos veces por semana. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
2 años a menos de 6 años, 10 a <14 kg	Alternar cada día: • Un sobre por la mañana de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulado el primer día. • Un sobre por la mañana de ivacaftor 59,5 mg granulado al día siguiente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un sobre de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulado dos veces por semana, con un intervalo de 3 a 4 días de diferencia aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
2 años a menos de 6 años, ≥14 kg	Alternar cada día: • Un sobre por la mañana de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulado el primer día. • Un sobre por la mañana de ivacaftor 75 mg granulado al día siguiente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	Un sobre de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulado dos veces por semana, con un intervalo de 3 a 4 días de diferencia aproximadamente. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.

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 a partir de 6 meses de edad con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). No se recomienda el tratamiento con ivacaftor en pacientes de 1 mes a menos de 6 meses con cualquier grado de insuficiencia hepática.

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

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

Edad/peso	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Ivacaftor en monoterapia		
1 mes a menos de 6 meses	**No se recomienda el uso.**	**No se recomienda el uso.**
A partir de 6 meses de edad, ≥5 kg a <7 kg	Un sobre de ivacaftor 25 mg granulado una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	**No se recomienda el uso,** a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, un sobre de ivacaftor 25 mg granulado cada dos días de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
A partir de 6 meses de edad, ≥7 kg a <14 kg	Un sobre de ivacaftor 50 mg granulado una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	**No se recomienda el uso,** a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, un sobre de ivacaftor 50 mg granulado cada dos días de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.
A partir de 6 meses de edad, ≥14 kg a <25 kg	Un sobre de ivacaftor 75 mg granulado una vez al día. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	**No se recomienda el uso,** a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, un sobre de ivacaftor 75 mg granulado cada dos días de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.

Edad/peso	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
2 años a menos de 6 años, 10 a <14 kg	**No se recomienda el uso,** a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, se debe ajustar la dosis de la siguiente manera: • Días 1 a 3: un sobre de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulado cada día • Día 4: ninguna dosis • Días 5 a 6: un sobre de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulado cada día • Día 7: ninguna dosis Repetir el esquema posológico anterior cada semana. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	No se debe usar.
2 años a menos de 6 años, ≥14 kg	**No se recomienda el uso,** a menos que se espere que los beneficios superen los riesgos. Si se usa, se debe ajustar la dosis de la siguiente manera: • Días 1 a 3: un sobre de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulado cada día • Día 4: ninguna dosis • Días 5 a 6: un sobre de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulado cada día • Día 7: ninguna dosis Repetir el esquema posológico anterior cada semana. Ninguna dosis de ivacaftor por la noche.	No se debe usar.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivacaftor en monoterapia en niños menores de 1 mes, ni en niños menores de 6 meses nacidos prematuramente (menos de 37 semanas de edad gestacional), ni en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Los datos disponibles en pacientes menores de 6 años con una mutación *R117H* en el gen *CFTR* son limitados. Los datos disponibles en pacientes A partir de 6 años de edad están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Forma de administración

Vía oral.

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 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 770-102, 770-103, 770-111 y 770-108 (ver sección 5.1).

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

En el estudio 770-111 fueron incluidos cuatro pacientes con la mutación *G970R*. En tres de los cuatro pacientes el cambio en la prueba de cloruro en el sudor fue <5 mmol/l y este grupo no demostró una mejoría clínicamente relevante en 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 ivacaftor en monoterapia en estos pacientes.

Transaminasas elevadas y daño hepático

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

Es frecuente el aumento moderado de las transaminasas (alanina-aminotransferasa [ALAT] o aspartato-aminotransferasa [ASAT]) en los sujetos con FQ. Se han observado aumentos de las transaminasas en algunos pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia y en esquemas combinados con ivacaftor /tezacaftor/elexacaftor. En pacientes que toman ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, estos aumentos se han asociado a veces con aumentos concomitantes de la bilirrubina total. Por lo tanto, se recomienda evaluar las transaminasas (ALAT y ASAT) y la bilirrubina total en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En todos los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o de aumentos de las transaminasas, se debe considerar un

control más frecuente de las pruebas de la función hepática. En caso de un aumento significativo de las transaminasas (p. ej., pacientes con ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN], o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración y hacer un seguimiento estrecho de los análisis de laboratorio hasta que remitan las anomalías. Una vez remita el aumento de las transaminasas, se deben considerar los beneficios y riesgos de reanudar el tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar ivacaftor en monoterapia en pacientes de 1 mes a menos de 6 meses de edad con cualquier grado de insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de ivacaftor en monoterapia en pacientes de 6 meses de edad o más que pesen menos de 25 kg con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (ver la Tabla 3 en la sección 4.2 y las secciones 4.8 y 5.2).

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

Depresión

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

Insuficiencia renal

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

Mutaciones que probablemente no respondan al tratamiento modulador

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

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

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

Pacientes después de un trasplante de órganos

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

Acontecimientos de erupción

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

Interacciones con otros medicamentos

Inductores de CYP3A

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

Inhibidores de CYP3A

La exposición a ivacaftor aumenta cuando se administra con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Se debe ajustar la dosis de ivacaftor cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.5). No se recomienda el tratamiento con ivacaftor en monoterapia en pacientes de 1 mes a menos de 6 meses de edad que tomen inhibidores potentes o moderados de CYP3A.

Población pediátrica

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

Excipientes con efecto conocido

Lactosa

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

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Medicamentos que afectan a la farmacocinética de ivacaftor

Inductores de CYP3A

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

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

Inhibidores de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A. La administración conjunta con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor (determinada como área bajo la curva [AUC]) en 8,5 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. La administración conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor en 3 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de ivacaftor si se administra con inhibidores potentes de CYP3A, tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina, así como con inhibidores moderados de CYP3A, tales como fluconazol, eritromicina y verapamilo. No se recomienda el tratamiento con ivacaftor en monoterapia cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A en pacientes de 1 mes a menos de 6 meses de edad (ver la Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.4).

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

Capacidad de ivacaftor para interactuar con transportadores

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

Ciprofloxacino

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

Medicamentos a los que afecta ivacaftor

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

Sustratos de CYP2C9

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

Digoxina y otros sustratos de P-gp

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

Sustratos de CYP3A

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

Anticonceptivos hormonales

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

Los datos limitados muestran que ivacaftor se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ivacaftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes a partir de 6 años de edad son cefalea (23,9 %), dolor orofaríngeo (22,0 %), infección del tracto respiratorio superior (22,0 %), congestión nasal (20,2 %), dolor abdominal (15,6 %), nasofaringitis (14,7 %), diarrea (12,8 %), mareos (9,2 %), erupción (12,8 %) y bacterias en el esputo (12,8 %). El aumento de las transaminasas ocurrió en el 12,8 % de los pacientes tratados con ivacaftor frente al 11,5 % de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes de 2 a menos de 6 años las reacciones adversas más frecuentes fueron congestión nasal (26,5 %), infección del tracto respiratorio superior (23,5 %), aumento de las transaminasas (14,7 %), erupción (11,8 %) y bacterias en el esputo (11,8 %).

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

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas observadas con ivacaftor en 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Gripe*	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
Trastorno del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia*	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareos	Muy frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído	Frecuentes
	Molestia en el oído	Frecuentes
	Acúfenos	Frecuentes
	Hiperemia de la membrana timpánica	Frecuentes
	Trastorno vestibular	Frecuentes
	Congestión del oído	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo	Muy frecuentes
	Congestión nasal	Muy frecuentes
	Respiración anormal*	Frecuentes
	Rinorrea*	Frecuentes
	Congestión sinusal	Frecuentes
	Eritema faríngeo	Frecuentes
	Sibilancia*	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes
	Dolor en la zona superior del abdomen*	Frecuentes
	Flatulencia*	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas	Muy frecuentes
	Alanina-aminotransferasa elevada*	Muy frecuentes
	Aspartato-aminotransferasa elevada*	Frecuentes
	Daño hepático†	Frecuencia no conocida
	Aumento de la bilirrubina total†	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuentes
	Acné*	Frecuentes
	Prurito*	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Masa en mama	Frecuentes
	Inflamación mamaria	Poco frecuentes
	Ginecomastia	Poco frecuentes
	Trastorno del pezón	Poco frecuentes
	Dolor de pezón	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Bacterias en el esputo	Muy frecuentes
	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada*	Frecuentes
	Presión arterial elevada*	Poco frecuentes

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aumento de las transaminasas

Durante los estudios clínicos 770-102 y 770-103 controlados con placebo, de 48 semanas de duración en pacientes a partir de 6 años de edad, la incidencia de niveles máximos de las transaminasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 3,7 %, 3,7 % y 8,3 % en los pacientes tratados con ivacaftor y del 1,0 %, 1,9 % y 8,7 % en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Dos pacientes, uno en el grupo de placebo y uno en el grupo de ivacaftor, suspendieron de forma definitiva el tratamiento por las transaminasas elevadas, ambos con valores >8 veces el LSN. Ningún paciente tratado con ivacaftor experimentó un aumento de las transaminasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >1,5 veces el LSN. En los pacientes tratados con ivacaftor, la mayoría de los aumentos de las transaminasas de hasta 5 veces el LSN remitió sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se interrumpió la administración de ivacaftor en la mayoría de los pacientes con un aumento de las transaminasas >5 veces el LSN. En todos los casos en los que se interrumpió la administración debido a las transaminasas elevadas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4).

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

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

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

Acontecimientos de erupción

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

Creatinfosfoquinasa elevada

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

Presión arterial elevada

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

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

Población pediátrica

Ivacaftor en monoterapia

Se evaluó la seguridad de ivacaftor en monoterapia durante 24 semanas en 43 pacientes de entre 1 mes y menos de 24 meses de edad (con 7 pacientes menores de 4 meses de edad), en 34 pacientes de entre 2 y menos de 6 años de edad, en 61 pacientes de entre 6 y menos de 12 años de edad y en 94 pacientes de entre 12 y menos de 18 años de edad.

El perfil de seguridad es por lo general coherente entre los pacientes pediátricos a partir de 1 mes de edad y también es coherente con el de los pacientes adultos.

La incidencia de aumento de las transaminasas (ALAT o ASAT) observada en los estudios 770-103, 770-111 y 770-110 (pacientes de 6 a menos de 12 años), el estudio 770-108 (pacientes de 2 a menos de 6 años) y el estudio 770-124 (pacientes de 4 a menos de 24 meses), se describen en la Tabla 5. En los estudios controlados con placebo, la incidencia de aumento de las transaminasas fue similar entre el tratamiento con ivacaftor (15 %) y el placebo (14,6 %). Los picos máximos en los resultados de las pruebas de la función hepática fueron por lo general mayores en los pacientes pediátricos que en los pacientes de mayor edad. En todas las poblaciones, los picos máximos en los resultados de las pruebas de la función hepática volvieron a los niveles basales tras la interrupción del tratamiento, y en casi todos los casos en los que se interrumpió la administración debido a las transaminasas elevadas y posteriormente se reanudó, se pudo volver a instaurar la administración de ivacaftor con éxito (ver sección 4.4). Se observaron casos indicativos de reexposición positiva.

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

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

	n	% de pacientes >3 veces el LSN	% de pacientes >5 veces el LSN	% de pacientes >8 veces el LSN
6 a <12 años	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 a <6 años	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 a <24 meses	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 a <12 meses	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor

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

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

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

Ivacaftor en esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

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

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

Erupción

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

Opacidad lenticular

Un paciente presentó un acontecimiento adverso de opacidad lenticular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema 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 en monoterapia

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR, es decir, ivacaftor *in vitro* aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas (indicadas en la sección 4.1) con una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal. Asimismo, ivacaftor potenció la probabilidad de apertura del canal de R117H del gen *CFTR*, que tiene tanto una probabilidad baja de apertura del canal como una amplitud reducida de corriente del canal (conductancia). La mutación *G970R* causa un defecto de empalme (*splicing defect*) que da lugar a un nivel bajo o nulo de proteína CFTR en la superficie celular, lo que puede explicar los resultados observados en los sujetos con esta mutación en el estudio 770-111 (ver Efectos farmacodinámicos y Eficacia clínica y seguridad).

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

Ivacaftor en esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

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

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

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

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

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

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

293A→G	E217G	H620Q	N900K	S50P
314del9	E264V	H939R	N1088D	S108F
546insCTA	E282D	H939R;H949L‡	N1195T	S158N
548insTAC	E292K	H954P	N1303I	S182R
711+3A→G*	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
1140-1151dup	E403D	H1079P	P5L†	S341P
1336K	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G*†	E1433K	I336L	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I444S	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I497S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I502T	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I506L	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506V	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V;D1168G‡	Q98R	S912L;G1244V‡
3849+10kbC→T*†	F433L	I521S	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N‡	I530N	Q179K	S945L*†
3978G→C	F508del*	I556V	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W‡	I586V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I601F	Q237P	S977F;R1438W‡
A107G	F587I	I618N	Q359K;T360K‡	S1045Y
A120T	F587L	I618T	Q359R	S1118F
A141D	F693L(TTG)	I980K	Q372H	S1159F
A155P	F932S	I1023R	Q493L	S1159P
A234D	F1016S	I1139V	Q493R	S1188L
	F1052V	I1203V	Q552P	S1251N

A234V	F1074L	I1234L	Q1012P	S1255P
A238V	F1078S	I1234V	Q1209P	T338I
A309D	F1099L	I1269N	Q1291H	T351I
A349V	F1107L	I1366N	Q1291R	T351S
A357T	G27E	I1366T	Q1313K	T351S;R851L‡
A455E*†	G27R	K162E	Q1352H	T388M
A455V	G126D	K464E	R31L	T465I
A457T	G178E	K464N	R74Q	T501A
A462P	G178R	K522E	R74Q;R297Q‡	T582S
A534E	G194R	K522Q	R74Q;V201M;D1270N‡	T908N
A554E	G194V	K951E	R74W	T990I
A566D	G213E	K1060T	R74W;D1270N‡	T1036N*
A872E	G213E;R668C‡	L15P	R74W;R1070W;D1270N‡	T1057R
A1006E	G213V	L15P;L1253F‡	R74W;S945L‡	T1086A
A1025D	G226R	L32P	R74W;V201M‡	T1086I
A1067P	G239R	L88S	R74W;V201M;D1270N‡	T1246I
A1067T	G253R	L102R;F1016S‡	R74W;V201M;L997F‡	T1299I
A1067V	G314E	L137P	R75L	T1299K
A1081V	G314R	L159S	R75Q;L1065P‡	V11I
A1087P	G424S	L165S	R75Q;N1088D‡	V93D
A1319E	G437D	L167R	R75Q;S549N‡	V201M
A1374D	G461R	L206W*†	R117C†	V232A
A1466S	G461V	L210P	R117C;G576A;R668C‡	V232D
C225R	G463V	L293P	R117G	V317A
C491R	G480C	L327P	R117H*	V322M
C590Y	G480D	L333F	R117L	V392G
C866Y	G480S	L333H	R117L;L997F‡	V456A
c.1367_1369dupTTG	G500D	L346P	R117P	V456F
D58H	G545R	L441P	R248K	V520I
D58V	G551A	L453S	R258G	V562I;A1006E‡
D110E	G551D*	L467F	R297Q	V562L
D110H	G551R	L558F	R334L	V591A
D110N	G551S	L619S	R334Q	V603F
D192G	G576A;R668C‡	L633P	R334W	V920L
D192N	G576A;S1359Y‡	L636P	R347H*	V920M
D373N	G622D	L927P	R347L	V1008D
D426N	G622V	L967F;L1096R‡	R347P	V1010D
D443Y	G628A	L973F	R352Q	V1153E
D443Y;G576A;R668C‡	G628R	L1011S	R352W	V1240G
D529G	G85E*†	L1065R	R516S	V1293G
D565G	G930E	L1077P*†	R553Q	V1293I
D567N	G970D	L1227S	R555G	V1415F
D579G	G970S	L1324P	R600S	W202C
D614G	G970V	L1335P	R709Q	W361R
D651H	G1047D	L1388P	R751L	W496R
D651N	G1047R	L1480P	R792G	W1098C
D806G	G1061R	M150K	R792Q	W1282G
D924N	G1069R	M150R	R810G	W1282R
D979A	G1123R	M152L	R851L	Y89C
D979V	G1173S	M152V	R933G	Y109H
D985H	G1237V	M265R	R1048G	Y109N
D985Y	G1244E	M348K	R1066C	Y122C
D993A	G1244R	M394L	R1066G	Y161C
D993G	G1247R	M469V	R1066H*†	Y161D
D993Y	G1249E	M498I	R1070P	Y161S
D1152A	G1249R	M952I	R1070Q	Y301C
D1152H*†	G1265V	M952T	R1070W	Y563N
D1270N*	G1298V	M961L	R1162Q	Y913S
D1270Y	G1349D	M1101K*†	R1239S	Y919C
D1312G	G149R;G576A;R668C‡	M1137R	R1283G	Y1014C
D1377H	H139L	M1137V	R1283M	Y1032C
D1445N	H139R	M1210K	R1283S	Y1032N
E56K	H146R	N186K		Y1073C

E60K E92K E116K E116Q E193K	H199Q H199Y H609L H620P	N187K N396Y N418S	R1438W S13F S13P S18I S18N	Y1092H Y1381H
Hay personas con FQ que presentan dos mutaciones raras en el gen *CFTR* que no son *F508del* no enumeradas en la Tabla 6. Siempre que no presenten dos mutaciones de clase I (nulas) (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR) (ver sección 4.1), pueden responder al tratamiento. En estos casos, se puede considerar el uso de IVA en combinación con IVA/TEZ/ELX cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión médica. El diagnóstico individual de la FQ se debe basar en las guías diagnósticas y en el criterio clínico, ya que existe una variabilidad considerable en el fenotipo de los pacientes que presentan el mismo genotipo. * Mutaciones respaldadas por datos clínicos. † Mutaciones respaldadas por datos del mundo real en ≥5 pacientes. ‡ Mutaciones complejas/compuestas en las que un único alelo del gen *CFTR* presenta múltiples mutaciones; estas existen independientemente de la presencia de mutaciones en el otro alelo. Las mutaciones no citadas se incluyen en función del ensayo FRT, en el que una respuesta positiva es indicativa de una respuesta clínica.				

Efectos farmacodinámicos

Ivacaftor en monoterapia

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

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

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

En el estudio 770-108 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 770-124 en pacientes con FQ de 1 mes a menos de 24 meses, el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal fue de –62,0 mmol/l (IC del 95 %: –71,6; –52,4) en la semana 24. Los resultados fueron coherentes en las cohortes de 12 meses a menos de 24 meses, de 6 meses a menos de 12 meses y de 4 meses a menos de 6 meses.

Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

En el estudio 445-111 en pacientes de 2 a menos de 6 años homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* y una mutación de función mínima, el cambio absoluto

medio en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de −57,9 mmol/l (IC del 95 %: −61,3; −54,6).

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

Eficacia clínica y seguridad

Ivacaftor en monoterapia

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

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

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

El estudio 770-102 evaluó a 161 pacientes a partir de 12 años de edad; 122 (75,8 %) pacientes presentaban la mutación *F508del* en el segundo alelo. Al inicio del estudio, los pacientes del grupo de placebo utilizaron algunos medicamentos a una frecuencia mayor que los del grupo de ivacaftor. Estos medicamentos incluyeron dornasa alfa (73,1 % frente a 65,1 %), salbutamol (53,8 % frente a 42,2 %), tobramicina (44,9 % frente a 33,7 %) y salmeterol/fluticasona (41,0 % frente a 27,7 %). En la línea base, el valor medio predicho de VEF_1 era del 63,6 % (intervalo: 31,6 % a 98,2 %) y la edad media era de 26 años (intervalo: 12 a 53 años).

El estudio 770-103 evaluó a 52 pacientes de 6 a 11 años en el momento de la selección; el peso corporal medio (DE) era de 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientes presentaban la mutación *F508del* en el segundo alelo. En la línea base, el valor medio predicho de VEF_1 era del 84,2 % (intervalo: 44,0 % a 133,8 %) y la edad media era de 9 años (intervalo: 6 a 12 años); 8 (30,8 %) pacientes del grupo de placebo y 4 (15,4 %) pacientes del grupo de ivacaftor tenían un VEF_1 inferior al 70 % del predicho en la línea base.

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

La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 10,6 puntos porcentuales (8,6; 12,6) en el estudio 770-102 y de 12,5 puntos porcentuales (6,6; 18,3) en el estudio 770-103. La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio relativo medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 fue del 17,1 % (13,9; 20,2) en el estudio 770-102 y del 15,8 % (8,4; 23,2) en el estudio 770-103. El cambio medio desde el valor basal hasta la semana 24 en VEF_1 (l) fue de 0,37 l en el grupo de ivacaftor y de 0,01 l en el grupo de placebo en el estudio 770-102 y de 0,30 l en el grupo de ivacaftor y de 0,07 l en el grupo de placebo en el estudio 770-103. En ambos estudios, las mejorías en el VEF_1 fueron de inicio rápido (día 15) y duraron hasta la semana 48.

La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes de 12 a 17 años fue de 11,9 puntos porcentuales (5,9; 17,9) en el estudio 770-102. La diferencia del tratamiento entre ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el porcentaje predicho de VEF_1

desde el valor basal hasta la semana 24 en pacientes con un valor basal de VEF_1 predicho superior al 90 % fue de 6,9 puntos porcentuales (–3,8; 17,6) en el estudio 770-103.

Los resultados correspondientes a las variables secundarias clínicamente relevantes se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Efecto de ivacaftor en otras variables de eficacia en los estudios 770-102 y 770-103

	Estudio 770-102		**Estudio 770-103**	
Variable	**Diferencia del tratamiento[a] (IC del 95 %)**	**Valor *p***	**Diferencia del tratamiento[a] (IC del 95 %)**	**Valor *p***
Cambio absoluto medio desde el valor basal en la puntuación del dominio respiratorio en CFQ-R[b] (puntos)[c]				
Hasta la semana 24	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (–1,4; 13,5)	0,1092
Hasta la semana 48	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (–1,6; 11,8)	0,1354
Riesgo relativo de exacerbación pulmonar				
Hasta la semana 24	0,40[d]	0,0016	NA	NA
Hasta la semana 48	0,46[d]	0,0012	NA	NA
Cambio absoluto medio desde el valor basal en el peso corporal (kg)				
En la semana 24	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
En la semana 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Cambio absoluto medio desde el valor basal en el IMC (kg/m^2)				
En la semana 24	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
En la semana 48	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Cambio medio desde el valor basal en las puntuaciones z				
Puntuaciones z del peso por edad en la semana 48[e]	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Puntuaciones z del IMC por edad en la semana 48[e]	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

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

[a] Diferencia del tratamiento = efecto de ivacaftor–efecto de placebo.

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

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

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

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

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

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

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

Se incluyó en el estudio a 39 pacientes (edad media: 23 años) con un porcentaje predicho de VEF_1 basal ≥40 % (porcentaje predicho medio de VEF_1 del 78 % [intervalo: 43 % a 119 %]). Un 62 % (24/39) de los pacientes eran portadores de la mutación *F508del* del gen *CFTR* en el segundo alelo. Un total de 36 pacientes pasaron a la parte 2 (18 por secuencia de tratamiento).

En la parte 1 del estudio 770-111, el porcentaje predicho medio de VEF_1 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 VEF_1 (variable primaria de eficacia) fue del 7,5 % en el periodo de ivacaftor y del –3,2 % en el periodo de placebo. La diferencia del tratamiento observada (IC del 95 %) entre ivacaftor y placebo fue del 10,7 (7,3; 14,1) (p <0,0001).

El efecto de ivacaftor en la población global del estudio 770-111 (incluidas las variables secundarias del cambio absoluto en el IMC a las 8 semanas de tratamiento y el cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R durante las 8 semanas de tratamiento) y conforme a la mutación concreta (cambio absoluto en el cloruro en el sudor y en el porcentaje predicho de VEF_1 a la semana 8) se muestra en la Tabla 8. De acuerdo a la respuesta clínica (porcentaje predicho de VEF_1) y a la respuesta farmacodinámica (cloruro en el sudor) a ivacaftor, no se pudo establecer la eficacia en los pacientes con la mutación *G970R*.

Tabla 8: Efecto de ivacaftor para las variables de eficacia en la población global y para las mutaciones específicas en el gen *CFTR*

Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF_1	**IMC (kg/m^2)**	**Puntuación (puntos) en el CFQ-R dominio respiratorio**
hasta la semana 8	**a la semana 8**	**hasta la semana 8**
Todos los pacientes (N = 39) Los resultados se muestran como cambio medio (IC del 95 %) desde el valor basal de los pacientes tratados con ivacaftor frente a placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Pacientes agrupados conforme a los tipos de mutaciones (n) Los resultados se muestran como el cambio medio (mínimo y máximo) desde el valor basal de los pacientes tratados con ivacaftor a la semana 8[*]		

Mutación (n)	**Cambio absoluto en el cloruro en el sudor (mmol/l)**	**Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF_1 (puntos porcentuales)**
	a la semana 8	**a la semana 8**
G1244E (5)	–55 (–75; –34)	8 (–1; 18)
G1349D (2)	–80 (–82; –79)	20 (3; 36)
G178R (5)	–53 (–65; –35)	8 (–1; 18)
G551S (2)	–68[†]	3[†]
G970R[#] (4)	–6 (–16; –2)	3 (–1; 5)
S1251N (8)	–54 (–84; –7)	9 (–20; 21)
S1255P (2)	–78 (–82; –74)	3 (–1; 8)
S549N (6)	–74 (–93; –53)	11 (–2; 20)
S549R (4)	–61[††] (–71; –54)	5 (–3; 13)

[*] No se realizaron análisis estadísticos debido al pequeño número de mutaciones concretas.
[†] Refleja los resultados de un paciente con la mutación *G551S* con datos en el punto temporal de las 8 semanas.
[††] n = 3 para el análisis del cambio absoluto en el cloruro en el sudor.
[#] Causa un defecto de empalme que da lugar a un nivel bajo o nulo de proteína CFTR en la superficie celular.

En la parte 2 del estudio 770-111, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 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 VEF_1 desde la semana 16 de la parte 2 fue del –7,4 % (5,5 %).

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

El estudio 770-104 (parte A) fue un estudio de fase 2, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado 4:1, de 16 semanas de duración, en el que se administró ivacaftor (150 mg cada 12 horas) a 140 pacientes con FQ a partir de 12 años de edad que eran homocigóticos para la mutación *F508del* del gen *CFTR* y con un VEF_1 ≥40 % del predicho.

El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 16 en el porcentaje predicho de VEF_1 (variable primaria de eficacia) fue de 1,5 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de −0,2 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 1,7 puntos porcentuales (IC del 95 %: –0,6; 4,1); esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,15).

Estudio 770-105: estudio de extensión abierta

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

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

La Tabla 9 muestra los resultados del cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF_1 para ambos grupos de pacientes. Para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor el porcentaje predicho de VEF_1 basal es el del estudio 770-105, mientras que para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor el valor basal es el de los estudios 770-102 y 770-103.

Tabla 9: Efecto de ivacaftor en el porcentaje predicho de VEF_1 en el estudio 770-105

Estudio original y grupo de tratamiento	**Duración del tratamiento con ivacaftor (semanas)**	**Cambio absoluto en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal (puntos porcentuales)**	
		N	**Media (DE)**
Estudio 770-102			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	–1,2 (7,8)†
	96	55	9,5 (11,2)
Estudio 770-103			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	–0,6 (10,1)†
	96	21	10,5 (11,5)

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

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

Cuando se compara el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF_1 desde el valor basal del estudio 770-105 para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor (n = 72) que pasaron del estudio 770-102, el cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho de VEF_1 fue del 0,0 % (9,05), mientras que para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor (n = 25) que pasaron del estudio 770-103 este valor fue del 0,6 % (9,1). Esto muestra que los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor mantenían la mejoría observada en la semana 48 del estudio inicial (día 0 hasta la semana 48) en el porcentaje predicho de VEF_1 hasta la semana 144. No hubo ninguna mejoría adicional en el estudio 770-105 (semana 48 hasta la semana 144).

Para los pacientes del grupo de placebo/ivacaftor del estudio 770-102, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue más alta en el estudio inicial cuando los pacientes recibían placebo (1,34 acontecimientos/año) que durante el estudio 770-105 siguiente cuando los pacientes pasaron a recibir ivacaftor (0,48 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48, y 0,67 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96). Para los pacientes del grupo de ivacaftor/ivacaftor del estudio 770-102, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,57 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48 cuando los pacientes recibían ivacaftor. Cuando pasaron al estudio 770-105, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,91 acontecimientos/año desde el día 1 hasta la semana 48 y de 0,77 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96.

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

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

En el estudio 770-110 se evaluaron 69 pacientes a partir de 6 años de edad; 53 (76,8 %) pacientes tenían la mutación *F508del* en el segundo alelo. La variante poli-T de *R117H* confirmada fue *5T* en 38 pacientes y *7T* en 16 pacientes. En la línea base, el valor medio predicho de VEF_1 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 VEF_1 (variable primaria de eficacia) fue de 2,57 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de 0,46 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 2,1 puntos porcentuales (IC del 95 %: –1,1; 5,4).

Se realizó un análisis de subgrupos previamente planificado en pacientes a partir de 18 años de edad (26 pacientes con placebo y 24 pacientes con ivacaftor). El tratamiento con ivacaftor produjo un cambio absoluto medio en el porcentaje predicho de VEF_1 hasta la semana 24 de 4,5 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor frente a –0,46 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento estimada para ivacaftor frente a placebo fue de 5,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 1,1; 8,8).

En un análisis de subgrupos en pacientes con una variante genética *R117H-5T* confirmada, la diferencia en el cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 24 en el porcentaje predicho de VEF_1 entre el grupo de ivacaftor y placebo fue del 5,3 % (IC del 95 %: 1,3; 9,3). En los pacientes con una variante genética *R117H-7T* confirmada, la diferencia del tratamiento entre el grupo de ivacaftor y placebo fue del 0,2 % (IC del 95 %: −8,1; 8,5).

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

Estudio 770-108: 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 770-108 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 primaria 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 VEF_1 (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/m^2 (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 VEF_1 en la semana 24 (variable exploratoria) fue de 1,8 (17,81).

Estudio 770-124: estudio en pacientes pediátricos con FQ menores de 24 meses

Se evaluaron la farmacocinética y la seguridad de ivacaftor en pacientes con FQ de 1 mes a menos de 24 meses en un estudio de un solo grupo, abierto y de 24 semanas de duración (parte B solo), en el que 19 pacientes de 12 meses a menos de 24 meses (edad media de 15,2 meses al inicio), 11 pacientes de 6 meses a menos de 12 meses, 6 pacientes de 4 meses a menos de 6 meses y 7 pacientes (parte A/B) de 1 mes a menos de 4 meses fueron incluidos y tratados con ivacaftor en función de su edad y peso corporal. La edad media al inicio de cada cohorte fue de 15,2 meses, 9,0 meses, 4,5 meses y 1,9 meses, respectivamente.

La variable primaria en la parte B y la parte A/B fue la seguridad durante las 24 semanas. La farmacocinética y el cambio absoluto del cloruro en el sudor desde el valor basal durante las 24 semanas de tratamiento (ver Efectos farmacodinámicos) fueron las variables secundarias. Las variables terciarias incluyeron medidas de eficacia tales como la elastasa-1 fecal y parámetros de crecimiento.

Para los pacientes de 1 mes a menos de 24 meses, con valores iniciales y de la semana 24 disponibles, se proporcionan en la Tabla 10 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 10: Efecto de ivacaftor en los parámetros de crecimiento en pacientes de 1 mes 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	41	0,00 (0,94)	0,07 [−1.93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [−0,54; 2,66]
Puntuación z de la estatura ajustada a la edad	40	−0,03 (1,11)	−0,03 [−1,99, 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [− 1,81; 3,38]
Puntuación z del peso ajustado a la estatura	40	0,07 (1,02)	0,14 [−1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [−2,04; 2,22]

En los pacientes de 1 mes a menos de 24 meses, de los 24 sujetos con insuficiencia pancreática al inicio (definida como valores de elastasa-1 fecal <200 µg/g), 14 tenían valores de elastasa 1 fecal por encima de 200 µg/g en la semana 24. En la población global de la parte B y la parte A/B, la mediana (mín.; máx.) del valor de elastasa-1 fecal (µg/g) fue de 55,5 (7,5; 500,0) al inicio. La mediana (mín., máx.) del cambio absoluto en la elastasa-1 fecal desde el valor basal (n = 40) hasta la semana 24 (n = 33) fue de 126,0 (–23,0; 423,5).

Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Se demostraron la eficacia y la seguridad de ivacaftor en un esquema combinado con los comprimidos de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en pacientes a partir de 12 años de edad en tres estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (pacientes heterocigóticos para la mutación

F508del con una mutación de función mínima en el segundo alelo, n = 403) y controlados con tratamiento activo (pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*, n = 107, o heterocigóticos para la mutación *F508del* con una mutación de apertura del canal o de actividad residual de CFTR en el segundo alelo, n = 258) y de 24 (estudio 445-102), 4 (estudio 445-103) y 8 semanas (estudio 445-104) de duración, respectivamente. Los pacientes de todos los estudios fueron elegibles para pasar a estudios de extensión abierta a largo plazo (estudio 445-105 o estudio 445-110). Consultar la Ficha técnica de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor para más información.

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

Población pediátrica

Ivacaftor en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Se evaluaron la farmacocinética y la seguridad en pacientes de 6 a menos de 12 años (n = 66) y en pacientes de 2 a menos de 6 años (n = 75) con al menos una mutación *F508del* en dos estudios abiertos de 24 semanas de duración (estudio 445-106 y estudio 445-111), respectivamente. Consultar la Ficha técnica de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor para más información.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Después de la administración oral de una dosis única de 150 mg a voluntarios sanos con el estómago lleno, la media (± DE) para el AUC y la $C_{máx}$ fue de 10,60 (5,26) µg h/ml y de 0,768 (0,233) µg/ml, respectivamente. Después de la administración cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de ivacaftor se alcanzaron a los 3 a 5 días, con una tasa de acumulación que osciló entre 2,2 y 2,9.

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de ivacaftor, la exposición a ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 25 mg cada 12 horas a 450 mg cada 12 horas. Cuando se administró con alimentos con contenido graso, la exposición a ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces. Cuando se administró junto con tezacaftor y elexacaftor, el aumento en el AUC fue similar (aproximadamente 3 veces y 2,5 a 4 veces, respectivamente). Por lo tanto, ivacaftor, administrado en monoterapia o en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, se debe administrar con alimentos que contengan grasas. La mediana (rango) del $t_{máx}$ 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 $C_{máx}$. 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 (± DE) fue de 353 l (122).

Biotransformación

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

El efecto del genotipo heterocigótico de CYP3A4*22 en la exposición a ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor es coherente con el efecto de la administración junto con un inhibidor débil de CYP3A4, lo que no tiene relevancia clínica. No se considera necesario ajustar la dosis de ivacaftor, tezacaftor o elexacaftor. Se espera que el efecto en los pacientes con genotipo homocigótico de CYP3A4*22 sea más intenso. Sin embargo, no se dispone de datos para dichos pacientes.

Eliminación

Tras la administración oral en voluntarios sanos, la mayor parte de ivacaftor (87,8 %) fue eliminada en las heces después de la conversión metabólica. Los metabolitos principales M1 y M6 representaron aproximadamente el 65 % de la dosis total eliminada con un 22 % en forma de M1 y un 43 % en forma de M6. La excreción urinaria de ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante. La semivida terminal aparente fue aproximadamente de 12 horas tras una única dosis con el estómago lleno. El aclaramiento aparente (CL/F) de ivacaftor fue similar en los sujetos sanos y en los pacientes con FQ. El CL/F medio (± 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 $C_{máx}$ de ivacaftor similar (media [± DE] de 0,735 [0,331] µg/ml), pero el $AUC_{0-\infty}$ de ivacaftor aumentó aproximadamente el doble (media [± DE] de 16,80 [6,14] µg 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 $C_{mín}$ en estado estacionario similares a los obtenidos con una dosis de 150 mg cada 12 horas en adultos sin insuficiencia hepática.

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

No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15) en la farmacocinética de ivacaftor o en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Se desconoce la magnitud del aumento de la exposición en estos

pacientes, pero se espera que la exposición sea mayor que la observada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Para obtener orientación sobre el uso adecuado y la modificación de la dosis, ver la Tabla 3 en la sección 4.2.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético realizado en humanos, 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 a partir de 65 años de edad para determinar si los parámetros farmacocinéticos son similares o no a los de los adultos más jóvenes.

Población pediátrica

En la Tabla 11 se presenta por grupo de edad la exposición a ivacaftor predicha según las concentraciones de ivacaftor observadas en los estudios de fase 2 y 3, determinada mediante un análisis compartimental.

Tabla 11: Exposición media (DE) a ivacaftor por grupo de edad

Grupo de edad	Dosis	$C_{mín, ee}$ (ng/ml)	$AUC_{0-12\ h, ee}$ (µg·h/ml)
1 mes a menos de 2 meses (≥3 kg)*	13,4 mg cada 24 h	0,300 (0,221)†	5,84 (2,98)†
2 meses a menos de 4 meses (≥3 kg)*	13,4 mg cada 12 h	0,406 (0,266)†	6,45 (3,43)†
4 meses a menos de 6 meses (≥5 kg)*	25 mg cada 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 meses a menos de 12 meses (≥5 kg a <7 kg)‡	25 mg cada 12 h	0,336	5,41
6 meses a menos de 12 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 meses a menos de 24 meses (7 kg a <14 kg)	50 mg cada 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)

Grupo de edad	Dosis	$C_{mín, ee}$ (ng/ml)	$AUC_{0-12\ h, ee}$ (µg·h/ml)
12 meses a menos de 24 meses (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2 a 5 años (<14 kg)	50 mg cada 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2 a 5 años (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 a 11 años[§] (≥14 kg a <25 kg)	75 mg cada 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 a 11 años[§] (≥25 kg)	150 mg cada 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12 a 17 años	150 mg cada 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Adultos (≥18 años)	150 mg cada 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

[*] Los pacientes de 1 mes a menos de 6 meses de edad tenían una edad gestacional ≥37 semanas.
[†] Las exposiciones de 1 mes a menos de 4 meses de edad son predicciones basadas en simulaciones del modelo de FC de base fisiológica que incorpora datos del grupo de edad dado.
[‡] Valores basados en los datos de un solo paciente; no se comunicó la desviación estándar.
[§] Las exposiciones en los pacientes de 6 a 11 años son predicciones basadas en las simulaciones del modelo de FC poblacional utilizando los datos obtenidos para este grupo de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Embarazo y fertilidad

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

Desarrollo perinatal y posnatal

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

Estudios en animales jóvenes

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

5 meses tratados con ivacaftor. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Succinato acetato de hipromelosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Manitol
Sucralosa
Laurilsulfato sódico (E 487)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 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

Sobre de tereftalato de polietileno de orientación biaxial/polietileno/papel de aluminio/polietileno (BOPET/PE/papel de aluminio/PE).

Kalydeco 13,4 mg granulado en sobre, Kalydeco 25 mg granulado en sobre, Kalydeco 50 mg granulado en sobre y Kalydeco 75 mg granulado en sobre

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

Kalydeco 13,4 mg granulado en sobre, Kalydeco 59,5 mg granulado en sobre y Kalydeco 75 mg granulado en sobre

Tamaño de envase de 28 sobres (contiene 4 estuches individuales con 7 sobres cada uno).

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/003
EU/1/12/782/004
EU/1/12/782/006
EU/1/12/782/008
EU/1/12/782/009
EU/1/12/782/010
EU/1/12/782/011

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

Fecha de la primera autorización: 23/julio/2012
Fecha de la última renovación: 29/abril/2022

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 https://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 Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Reino Unido

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Irlanda

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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs 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).

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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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

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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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 ESTUCHE DE BLÍSTERES – ENVASE DE 28 COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 75 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 75 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kalydeco 75 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 75 mg comprimidos recubiertos con película
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 75 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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 75 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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 13,4 mg granulado en sobre
ivacaftor
Para pacientes de 1 a menos de 2 meses

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 13,4 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

28 sobres

4 estuches individuales con 7 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 esta y tómeselo 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kalydeco 13,4 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 13,4 mg granulado en sobre
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 13,4 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

7 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 esta y tómeselo 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.

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/010

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 13,4 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

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 13,4 mg granulado en sobre
Ivacaftor
Para pacientes de 2 a menos de 4 meses

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 13,4 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 tómeselo 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kalydeco 13,4 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 13,4 mg granulado en sobre
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 13,4 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 esta y tómeselo 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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/011

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 13,4 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

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 esta y tómeselo 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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 esta y tómeselo 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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
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

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 esta y tómeselo 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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 esta y tómeselo 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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
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

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kalydeco 59,5 mg granulado en sobre
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 59,5 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

28 sobres

4 estuches individuales con 7 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 esta y tómeselo 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kalydeco 59,5 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 59,5 mg granulado en sobre
ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 59,5 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

7 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 esta y tómeselo 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.

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/008

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 59,5 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

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 esta y tómeselo 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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 esta y tómeselo 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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
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

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL SOBRE – 28 UNIDADES

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

28 sobres

4 estuches individuales con 7 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 esta y tómeselo 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

EXP

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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 – 7 UNIDADES

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

7 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 esta y tómeselo 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.

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/782/009

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 – 28 UNIDADES

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Kalydeco 75 mg comprimidos recubiertos con película
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:
- En monoterapia para pacientes a partir de 6 años de edad con un peso de 25 kg o más con fibrosis quística (FQ) y una mutación *R117H* en el gen *CFTR* o una de las siguientes mutaciones de apertura del canal en el gen *CFTR*: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* o *S549R*.

- En combinación con los comprimidos de tezacaftor/ivacaftor para pacientes a partir de 6 años de edad 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 que dé lugar a una reducción de la cantidad y/o función de la proteína CFTR (heterocigóticos para la mutación *F508del* con una mutación de función residual [FR]). 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.

- En combinación con los comprimidos de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor para pacientes a partir de 6 años de edad que tienen FQ, con al menos una mutación en el gen *CFTR* que responde a Kalydeco en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Si le han recetado Kalydeco para tomar con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, lea el prospecto de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. 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 o farmacéutico antes de empezar a tomar Kalydeco.

- 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 o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). 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.

- Se ha notificado depresión (incluidas las ideas de suicidio y conductas suicidas) en pacientes que están tomando Kalydeco, principalmente en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, que suele aparecer en los primeros tres meses de tratamiento. Consulte a su médico de inmediato si usted (o alguien que esté tomando este medicamento) experimenta algunos de los siguientes síntomas: estado de ánimo triste o alterado, ansiedad, sensación de malestar emocional o ideas de autolesionarse o suicidarse, que pueden ser signos de depresión.

- Consulte a su médico si tiene o ha tenido anteriormente problemas renales.

- Si tiene dos mutaciones de Clase I (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR), no debe tomar Kalydeco, ya que no se espera que responda a este medicamento.

- No se recomienda Kalydeco si ha recibido un trasplante de órganos.

- Consulte a su médico si está utilizando anticonceptivos hormonales, por ejemplo, las mujeres que utilizan la píldora anticonceptiva. Puede significar que sea más propensa a presentar una erupción cutánea mientras toma Kalydeco en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

- En algunos niños y adolescentes tratados con Kalydeco (solo o en combinación con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 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 1 mes, ya que se desconoce si ivacaftor es seguro y eficaz en estos niños.

Este medicamento no se debe dar en combinación con tezacaftor/ivacaftor a niños menores de 6 años o en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a niños menores de 2 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 ajustarle la dosis o que necesite más revisiones.

- **Antifúngicos** (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos). Estos incluyen fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol.
- **Antibióticos** (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias). Estos incluyen claritromicina, eritromicina, rifabutina, rifampicina y telitromicina.
- **Medicamentos para la epilepsia** (se utilizan para el tratamiento de las convulsiones o crisis epilépticas). Estos incluyen carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
- **Medicamentos a base de plantas.** Estos incluyen hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*).
- **Inmunosupresores** (se utilizan después de un trasplante de órganos). Estos incluyen ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus.
- **Glucósidos cardiacos** (se utilizan para el tratamiento de algunas afecciones del corazón). Estos incluyen digoxina.
- **Anticoagulantes** (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre). Estos incluyen warfarina.
- **Medicamentos para la diabetes.** Estos incluyen glimepirida y glipizida.
- **Medicamentos para reducir la tensión arterial.** Estos incluyen verapamilo.

Toma de Kalydeco con alimentos y bebidas

Evite los alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento, 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.

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.

Kalydeco contiene lactosa y sodio

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 1 mmol de sodio (23 mg) por 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.

Su médico determinará qué medicamento y qué dosis son adecuados para usted.

Las recomendaciones posológicas de Kalydeco se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas

Edad/peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
Kalydeco en monoterapia		
A partir de 6 años de edad, ≥25 kg	Un comprimido de 150 mg de Kalydeco	Un comprimido de 150 mg de Kalydeco
Kalydeco en combinación con tezacaftor/ivacaftor		
6 a menos de 12 años, <30 kg	Un comprimido de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor	Un comprimido de 75 mg de Kalydeco
6 a menos de 12 años, ≥30 kg	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	Un comprimido de 150 mg de Kalydeco
A partir de 12 años de edad	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	Un comprimido de 150 mg de Kalydeco
Kalydeco en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 a menos de 12 años, <30 kg	Dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor	Un comprimido de 75 mg de Kalydeco
6 a menos de 12 años, ≥30 kg	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	Un comprimido de 150 mg de Kalydeco
A partir de 12 años de edad	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	Un comprimido de 150 mg de Kalydeco

Tome las dosis de la mañana y de la noche con un intervalo de 12 horas aproximadamente con alimentos que contengan grasas.

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.

Este medicamento 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.

Efectos adversos graves

Dolor de estómago (abdominal) y aumento de las enzimas hepáticas en la sangre.

Posibles signos de problemas hepáticos

El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es frecuente en los pacientes con FQ y también se ha notificado en pacientes que toman Kalydeco solo o en combinación con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

En pacientes que toman Kalydeco en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, se han notificado daño hepático y empeoramiento de la función hepática en personas con enfermedad hepática grave. El empeoramiento de la función hepática puede ser grave y puede requerir un trasplante.

Los siguientes pueden ser signos de problemas hepáticos:
- Dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago (zona abdominal).
- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- Pérdida de apetito.
- Náuseas o vómitos.
- Orina de color oscuro.

Depresión
Los signos de depresión incluyen un estado de ánimo triste o alterado, ansiedad o sensación de malestar emocional.

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Infección del tracto respiratorio superior (resfriado común), que incluye dolor de garganta y congestión nasal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Diarrea
- Dolor de estómago o abdominal
- Cambios en el tipo de bacterias en los mocos
- Aumento de las enzimas hepáticas (signos de estrés en el hígado)
- Erupción cutánea

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)
- Problemas de los senos paranasales (congestión sinusal)
- Enrojecimiento en la garganta
- Bulto en la mama
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Gripe
- Nivel de azúcar bajo en la sangre (hipoglucemia)
- Respiración anómala (falta de aliento o dificultad respiratoria)
- Ventosidad (flatulencia)
- Granos (acné)
- Picor de piel
- Creatinfosfoquinasa aumentada (signo de descomposición muscular), observado en los análisis de sangre

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
- Sibilancia
- Aumentos en la tensión arterial

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Daño en el hígado (lesión hepática)
- Aumento de la bilirrubina (análisis de sangre hepático)

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 la caja, el blíster y la etiqueta del frasco después de 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.

Kalydeco 75 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de ivacaftor.

Kalydeco 150 mg comprimidos recubiertos con película

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 (E 487), sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.
- Recubrimiento con película del comprimido: alcohol de polivinilo, dióxido de titanio (E 171), macrogol (PEG 3350), talco, laca de aluminio índigo carmín (E 132) y cera de carnauba.
- Tinta de impresión: shellac, óxido de hierro negro (E 172), propilenglicol (E 1520) y solución concentrada de amoníaco.

Ver el final de la sección 2: Kalydeco contiene lactosa y sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kalydeco 75 mg comprimidos recubiertos con película tienen forma de cápsula, son de color azul claro, miden 12,7 mm × 6,8 mm y presentan la impresión “V 75” en tinta negra en una cara y nada en la otra.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:
- Caja con estuches de blísteres que contiene 28 comprimidos recubiertos con película

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

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

Titular de la autorización de comercialización

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
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
Northern Ireland
BT63 5UA
Reino Unido

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España
Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρία Τηλ: +30 (211) 2120535	**Italia** Vertex Pharmaceuticals (Italy) S.r.l. Tel: +39 0697794000

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: https://www.ema.europa.eu. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Prospecto: información para el paciente

Kalydeco 13,4 mg granulado en sobre
Kalydeco 25 mg granulado en sobre
Kalydeco 50 mg granulado en sobre
Kalydeco 59,5 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:
- En monoterapia para el tratamiento de bebés y niños de 1 mes o mayores con un peso de 3 kg a menos de 25 kg con fibrosis quística (FQ) y una mutación *R117H* en el gen *CFTR* o una de las siguientes mutaciones de apertura del canal en el gen *CFTR*: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* o *S549R*.
- En combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor granulado en sobre para pacientes de 2 a 6 años que tienen FQ, con al menos una mutación en el gen *CFTR* que responde a Kalydeco en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Si le han recetado Kalydeco para tomar con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, lea el prospecto de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Contiene información importante sobre cómo tomar estos dos medicamentos.

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

No administre Kalydeco a su hijo

- 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 antes de que empiece a tomar Kalydeco.

- 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 (solo o en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). 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.

- Se ha notificado depresión (incluidas las ideas de suicidio y conductas suicidas) en pacientes que están tomando Kalydeco, principalmente en un esquema combinado con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, que suele aparecer en los primeros tres meses de tratamiento. Consulte a su médico de inmediato si usted (o alguien que esté tomando este medicamento) experimenta algunos de los siguientes síntomas: estado de ánimo triste o alterado, ansiedad, sensación de malestar emocional o ideas de autolesionarse o suicidarse, que pueden ser signos de depresión.

- Consulte al médico de su hijo si le han dicho que su hijo tiene o ha tenido anteriormente problemas renales.

- Si tiene dos mutaciones de Clase I (mutaciones que se sabe que no producen la proteína CFTR), no debe tomar Kalydeco, ya que no se espera que responda a este medicamento.

- 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 (solo o en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). El médico de su hijo le puede realizar algunas exploraciones en los ojos antes y durante el tratamiento.

- Kalydeco se debe utilizar únicamente si su hijo tiene una de las mutaciones en el gen *CFTR* enumeradas en la sección 1 (Qué es Kalydeco y para qué se utiliza).

Niños

Este medicamento no se debe dar a niños menores de 1 mes, ya que se desconoce si ivacaftor es seguro y eficaz en estos niños.

Este medicamento no se debe dar en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a niños menores de 2 años, ya que se desconoce si ivacaftor es seguro y eficaz en ellos.

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 ajustarle la dosis o que necesite más revisiones.

- **Antifúngicos** (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos). Estos incluyen fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol.
- **Antibióticos** (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias). Estos incluyen claritromicina, eritromicina, rifabutina, rifampicina y telitromicina.
- **Medicamentos para la epilepsia** (se utilizan para el tratamiento de las convulsiones o crisis epilépticas). Estos incluyen carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
- **Medicamentos a base de plantas.** Estos incluyen hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*).
- **Inmunosupresores** (se utilizan después de un trasplante de órganos). Estos incluyen ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus.
- **Glucósidos cardiacos** (se utilizan para el tratamiento de algunas afecciones del corazón). Estos incluyen digoxina.
- **Anticoagulantes** (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre). Estos incluyen warfarina.
- **Medicamentos para la diabetes.** Estos incluyen glimepirida y glipizida.
- **Medicamentos para reducir la tensión arterial.** Estos incluyen verapamilo.

Toma de Kalydeco con alimentos y bebidas

Evite dar a su hijo alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento, 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.

Kalydeco contiene lactosa y sodio
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 1 mmol de sodio (23 mg) por 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 aconseje que deje de tomar alguno.

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

Tabla 1: Recomendaciones posológicas

Edad/peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
Kalydeco en monoterapia		
1 mes a menos de 2 meses, ≥3 kg	Un sobre de Kalydeco de 13,4 mg granulado	Ninguna dosis por la noche
2 meses a menos de 4 meses, ≥3 kg	Un sobre de Kalydeco de 13,4 mg granulado	Un sobre de Kalydeco de 13,4 mg granulado
4 meses a menos de 6 meses, ≥5 kg	Un sobre de Kalydeco de 25 mg granulado	Un sobre de Kalydeco de 25 mg granulado
A partir de 6 meses de edad, ≥5 kg a <7 kg	Un sobre de Kalydeco de 25 mg granulado	Un sobre de Kalydeco de 25 mg granulado
A partir de 6 meses de edad, ≥7 kg a <14 kg	Un sobre de Kalydeco de 50 mg granulado	Un sobre de Kalydeco de 50 mg granulado
A partir de 6 meses de edad, ≥14 kg a <25 kg	Un sobre de Kalydeco de 75 mg granulado	Un sobre de Kalydeco de 75 mg granulado
A partir de 6 meses de edad, ≥25 kg	Consultar el prospecto de Kalydeco comprimidos	
Kalydeco en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
2 años a menos de 6 años, 10 a <14 kg	Un sobre de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulado	Un sobre de Kalydeco de 59,5 mg granulado
2 años a menos de 6 años, ≥14 kg	Un sobre de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulado	Un sobre de Kalydeco de 75 mg granulado

Administre a su hijo el granulado de la dosis de la mañana y el granulado de la dosis de la noche con una diferencia de 12 horas.

Si su hijo tiene problemas hepáticos, 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 en niños a partir de 6 meses de edad:** 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 en niños a partir de 6 meses de edad:** 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.
- **Problemas hepáticos en niños de entre 1 mes y 6 meses de edad:** no está recomendado su uso.

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, déselo 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.

Efectos adversos graves

Dolor de estómago (abdominal) y aumento de las enzimas hepáticas en la sangre.

Posibles signos de problemas hepáticos
El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es frecuente en los pacientes con FQ y también se ha notificado en pacientes que toman Kalydeco solo o en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

En pacientes que toman Kalydeco en combinación con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, se han notificado **daño hepático y empeoramiento de la función hepática** en personas con enfermedad hepática grave. El empeoramiento de la función hepática puede ser grave y puede requerir un trasplante.

Los siguientes pueden ser signos de problemas hepáticos:
- Dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago (zona abdominal).
- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos.
- Pérdida de apetito.
- Náuseas o vómitos.

- Orina de color oscuro.

Depresión
Los signos de depresión incluyen un estado de ánimo triste o alterado, ansiedad o sensación de malestar emocional.

Informe 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 del tracto respiratorio superior (resfriado común), que incluye dolor de garganta y congestión nasal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Diarrea
- Dolor de estómago o abdominal
- Cambios en el tipo de bacterias en los mocos
- Aumento de las enzimas hepáticas (signos de estrés en el hígado)
- Erupción cutánea

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)
- Problemas de los senos paranasales (congestión sinusal)
- Enrojecimiento en la garganta
- Bulto en la mama
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Gripe
- Nivel de azúcar bajo en la sangre (hipoglucemia)
- Respiración anómala (falta de aliento o dificultad respiratoria)
- Ventosidad (flatulencia)
- Granos (acné)
- Picor de piel
- Creatinfosfoquinasa aumentada (signo de descomposición muscular), observado en los análisis de sangre

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
- Sibilancia
- Aumentos en la tensión arterial

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Daño en el hígado (lesión hepática)
- Aumento de la bilirrubina (análisis de sangre hepático)

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 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 la caja, el estuche y el sobre después de 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

El principio activo es ivacaftor.

Kalydeco 13,4 mg granulado en sobre:
Cada sobre contiene 13,4 mg de ivacaftor.

Kalydeco 25 mg granulado en sobre:
Cada sobre contiene 25 mg de ivacaftor.

Kalydeco 50 mg granulado en sobre:
Cada sobre contiene 50 mg de ivacaftor.

Kalydeco 59,5 mg granulado en sobre:
Cada sobre contiene 59,5 mg de ivacaftor.

Kalydeco 75 mg granulado en sobre:
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 (E 487).

Ver el final de la sección 2: Kalydeco contiene lactosa y sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kalydeco 13,4 mg granulado en sobre es un granulado de color blanco a blanquecino.
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 59,5 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.

Kalydeco 13,4 mg granulado en sobre, Kalydeco 25 mg granulado en sobre, Kalydeco 50 mg granulado en sobre y Kalydeco 75 mg granulado en sobre:

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

Kalydeco 13,4 mg granulado en sobre, Kalydeco 59,5 mg granulado en sobre y Kalydeco 75 mg granulado en sobre:

Tamaño de envase de 28 sobres (contiene 4 estuches individuales con 7 sobres cada uno).

Titular de la autorización de comercialización

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
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
Northern Ireland
BT63 5UA
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España
Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρία Τηλ: +30 (211) 2120535	**Italia** Vertex Pharmaceuticals (Italy) S.r.l. Tel: +39 0697794000

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: https://www.ema.europa.eu. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.