

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kalydeco 75 mg comprimate filmate
Kalydeco 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kalydeco 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor (*ivacaftorum*) 75 mg

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 83,6 mg.

Kalydeco 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor (*ivacaftorum*) 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 167,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Kalydeco 75 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albastru deschis, de formă capsulară, inscripționate cu cerneală neagră cu „V 75” pe una dintre fețe și neinscripționate pe cealaltă față (12,7 mm × 6,8 mm, comprimat cu formă modificată).

Kalydeco 150 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albastru deschis, de formă capsulară, inscripționate cu cerneală neagră cu „V 150” pe una dintre fețe și neinscripționate pe cealaltă față (16,5 mm × 8,4 mm, comprimat cu formă modificată).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kalydeco comprimate este indicat:

- În monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste și cu greutatea de 25 kg sau mai mult, cu fibroză chistică (FC) care au o mutație *R117H* a genei *CFTR* sau prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (clasa III) la nivelul genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (*CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* sau *S549R* (vezi pct. 4.4 și 5.1).
- În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor comprimate, pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, cu fibroză chistică

(FC) homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu una dintre următoarele mutații ale genei *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* și *3849+10kbC→T*.

- În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică, care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei *CFTR* (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Kalydeco trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul fibrozei chistice. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența unei mutații indicate în gena *CFTR* (vezi pct. 4.1). Faza variantei poli-T identificate cu mutația *R117H* trebuie determinată în conformitate cu recomandările clinice locale.

Kalydeco în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Există un număr limitat de pacienți care prezintă mutații care nu sunt enumerate în Tabelul 6 și care pot răspunde la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX). În aceste cazuri, ivacaftor (IVA) în asociere cu IVA/TEZ/ELX poate fi luat în considerare atunci când medicul consideră că beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale și sub supraveghere medicală atentă. Sunt excluși pacienții cu două mutații de clasă I (nule) (mutații despre care se cunoaște că nu produc proteina CFTR), întrucât nu se așteaptă ca aceștia să răspundă la terapia modulatorie (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

Doza la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste trebuie administrată conform Tabelului 1.

Tabelul 1: Recomandări de scheme terapeutice

Vârstă/Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Ivacaftor în monoterapie		
6 ani și peste, ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
Ivacaftor cu combinația tezacaftor/ivacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Un comprimat de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Un comprimat de ivacaftor 75 mg
Între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
12 ani și peste	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
Ivacaftor cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat de ivacaftor 75 mg
Între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
12 ani și peste	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la un interval de aproximativ 12 ore, împreună cu o masă bogată în grăsimi (vezi Mod de administrare).

Doză omisă

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau doza de seară omisă, pacientul trebuie sfătuit să ia doza cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora programată în mod obișnuit. Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la ora la care este administrată de obicei doza, pacientul trebuie sfătuit să aștepte până la următoarea doză programată.

Pacienții cărora li se administrează Kalydeco în cadrul unei scheme terapeutice combinate trebuie sfătuiți să nu utilizeze mai mult de o doză din fiecare medicament în același timp.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A

În timpul administrării concomitente cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A, doza de ivacaftor trebuie ajustată așa cum se detaliază în Tabelul 2. Intervalele de administrare a dozei trebuie modificate în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tabelul 2: Recomandări de scheme terapeutice pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A

Vârstă/Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A*
Ivacaftor în monoterapie		
6 ani și peste, ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Alternează în fiecare zi: - un comprimat de dimineață de tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 75 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Un comprimat de tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Alternează în fiecare zi: - un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
12 ani și peste	Alternează în fiecare zi: - un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.

Vârstă/Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A*
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Alternează în fiecare zi: - două comprimate de dimineață de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 75 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Alternează în fiecare zi: - două comprimate de dimineață de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
12 ani și peste	Alternează în fiecare zi: - două comprimate de dimineață de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Sunt disponibile date foarte limitate de la pacienții vârstnici tratați cu ivacaftor (administrat în monoterapie sau într-o schemă combinată). Nu este necesară o ajustare specifică a dozei la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C), doza de ivacaftor trebuie ajustată așa cum se detaliază în Tabelul 3 (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Tabelul 3: Recomandări de scheme terapeutice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Vârstă/ Greutate	Moderată (Child-Pugh Clasa B)	Severă (Child-Pugh Clasa C)
Ivacaftor în monoterapie		
6 ani și peste, ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, o dată la două zile sau mai puțin frecvent, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Un comprimat de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un comprimat de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg dimineața, o dată pe zi sau mai puțin frecvent, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi sau mai puțin frecvent, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.
12 ani și peste	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi sau mai puțin frecvent, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.

Vârstă/ Greutate	Moderată (Child-Pugh Clasa B)	Severă (Child-Pugh Clasa C)
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: - Ziua 1: două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg /elexacaftor 50 mg dimineața - Ziua 2: un comprimat de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg /elexacaftor 50 mg dimineața Se continuă alternarea dozelor din Ziua 1 și Ziua 2 ulterior. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: - Ziua 1: două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/el exacaftor 100 mg dimineața - Ziua 2: un comprimat de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/el exacaftor 100 mg dimineața Se continuă alternarea dozelor din Ziua 1 și Ziua 2 ulterior. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.
12 ani și peste	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează doza trebuie ajustată după cum urmează: - Ziua 1: două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/el exacaftor 100 mg dimineața - Ziua 2: un comprimat de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/el exacaftor 100 mg dimineața Se continuă alternarea dozelor din Ziua 1 și Ziua 2 ulterior. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ivacaftorului în monoterapie nu au fost stabilite la copiii cu vârsta sub 1 lună sau la copiii cu vârsta sub 6 luni născuți prematur (cu vârsta gestațională mai mică de

37 de săptămâni), nici în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor la copii cu vârsta sub 6 ani și nici în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu sunt disponibile date.

Datele de la pacienții cu vârsta sub 6 ani cu o mutație *R117H* a genei *CFTR* sunt limitate. Datele disponibile de la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de înghițire, deoarece în prezent nu sunt disponibile date clinice care să susțină alte moduri de administrare.

Comprimatele de ivacaftor trebuie administrate cu alimente cu conținut lipidic.

Pe parcursul tratamentului trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În studiile 770-102, 770-103, 770-111 și 770-110 au fost incluși numai pacienți cu FC care prezentau o mutație de sincronizare (clasa III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*, o mutație *G970R* sau *R117H* în cel puțin o alelă a genei *CFTR* (vezi pct. 5.1).

În cadrul studiului 770-111, au fost incluși patru pacienți care prezentau mutația *G970R*. La trei dintre cei patru pacienți, modificarea în ceea ce privește testul pentru concentrația de clorură în transpirație a fost de < 5 mmol/l, iar la acest grup nu s-a demonstrat o îmbunătățire relevantă din punct de vedere clinic în ceea ce privește FEV₁ după 8 săptămâni de tratament. Eficacitatea clinică la pacienții cu mutația *G970R* la nivelul genei *CFTR* nu a putut fi stabilită (vezi pct. 5.1).

Rezultatele privind eficacitatea, provenite dintr-un studiu de fază 2, efectuat la pacienți cu FC homozigoți pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* nu au arătat diferențe semnificative statistice ale valorilor FEV₁ pe parcursul tratamentului de 16 săptămâni cu ivacaftor, comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1). Prin urmare, nu se recomandă administrarea de ivacaftor în monoterapie la acești pacienți.

S-au relevat mai puține dovezi ale unui efect pozitiv al ivacaftorului la pacienții cu o mutație *R117H-7T* asociată cu o boală mai puțin severă din studiul 770-110 (vezi pct. 5.1).

Nu trebuie să se prescrie ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor la pacienții cu FC care sunt heterozigoți pentru mutația *F508del* și au o a doua mutație la nivelul genei *CFTR* care nu sunt listate la pct. 4.1.

Valori serice crescute ale transaminazelor și afectare hepatică

La un pacient cu ciroză și hipertensiune portală, a fost raportată insuficiență hepatică ce a dus la transplant în timpul administrării de ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală hepatică avansată preexistentă (de exemplu, ciroză, hipertensiune portală) și numai în cazul în care se așteaptă ca beneficiile să depășească riscurile. În cazul utilizării la acești pacienți, se impune monitorizarea atentă după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Creșterile moderate ale valorilor serice ale transaminazelor (alanin transaminaza [ALT] sau aspartat transaminaza [AST]) sunt comune la pacienții cu FC. Au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la unii pacienți tratați cu ivacaftor în monoterapie și în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. La pacienții care utilizează ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, aceste creșteri au fost uneori asociate cu creșteri concomitente ale bilirubinei totale. Prin urmare, evaluările transaminazelor (ALT și AST) și ale bilirubinei totale sunt recomandate tuturor pacienților înaintea începerii tratamentului cu ivacaftor, la intervale de 3 luni pe parcursul primului an de tratament și ulterior anual. Pentru toți pacienții cu antecedente de boală hepatică sau creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă a testelor funcționale hepatice. În eventualitatea unei creșteri semnificative a valorilor serice ale transaminazelor (de exemplu, pacienți cu ALT sau AST $> 5 \times$ limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST $> 3 \times$ LSN cu bilirubină $> 2 \times$ LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor valorilor serice ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare beneficiile și riscurile reluării tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Administrarea ivacaftorului, fie în monoterapie, fie în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor, nu este recomandată la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu insuficiență hepatică severă, decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Acești pacienți nu trebuie tratați cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2 și pct. 4.8 și 5.2).

La pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu insuficiență hepatică moderată, nu se recomandă administrarea de ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Tratamentul trebuie avut în vedere numai dacă există o nevoie medicală clară și beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, acesta trebuie administrat cu prudență la o doză redusă (vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2 și pct. 4.8 și 5.2).

Depresie

Au fost raportate cazuri de depresie (inclusiv ideatie suicidară și tentativă de suicid) la pacienții tratați cu ivacaftor, în principal într-o schemă terapeutică în asociere cu tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, apărute de obicei în termen de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau oprirea tratamentului. Pacienții (și îngrijitorii) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, a gândurilor suicidare sau a schimbărilor neobișnuite de comportament și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

Insuficiență renală

Se recomandă prudență când se administrează ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Mutații care probabil nu răspund la terapia modulatorie

Nu este de așteptat să răspundă la terapia modulatorie CFTR pacienții cu un genotip constând în două mutații *CFTR*, despre care se știe că nu produc proteină CFTR (adică, două mutații de clasă I).

Studii clinice de comparație a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor cu tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor

Nu a fost efectuat niciun studiu clinic de comparație directă a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor cu tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor la pacienții care nu prezintă variante *F508del*.

Pacienți după un transplant de organ

Nu s-a studiat administrarea ivacaftorului la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată. Vezi pct. 4.5 pentru interacțiunile cu ciclosporină sau tacrolimus.

Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

Incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie în cazul administrării ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor a fost mai mare la femei decât la bărbați, în special la femeile care luau contraceptive hormonale. Nu poate fi exclus un rol al contraceptivelor hormonale în apariția erupției cutanate tranzitorii. La pacientele care iau contraceptive hormonale și manifestă erupție cutanată tranzitorie, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor și concomitent cu contraceptive hormonale. După rezolvarea erupției cutanate tranzitorii, trebuie să se ia în considerare dacă reluarea tratamentului cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor, fără contraceptive hormonale, este adecvată. Dacă nu reapare erupția cutanată tranzitorie, reluarea contraceptivelor hormonale poate fi avută în vedere (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni cu medicamente

Inductori ai CYP3A

Expunerea la ivacaftor scade semnificativ prin administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A, ducând la o potențială scădere a eficacității ivacaftorului; prin urmare, administrarea concomitentă a ivacaftorului cu inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai CYP3A

Expunerea la ivacaftor, tezacaftor și elixacaftor crește prin administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A. Doza de ivacaftor trebuie ajustată atunci când acesta se administrează concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 4.5).

Copii și adolescenți

S-au raportat cazuri de opacitate necongenitală a cristalinului/cataractă, fără impact asupra vederii, la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu ivacaftor și scheme care conțineau ivacaftor. Cu toate că în unele cazuri au fost prezenți alți factori de risc (cum sunt utilizarea de corticosteroizi și expunerea la radiații), nu poate fi exclus un risc posibil atribuit tratamentului cu ivacaftor. Se recomandă efectuarea unor examene oftalmologice la momentul inițial și în perioada de urmărire la pacienții copii și adolescenți la care se începe tratamentul cu ivacaftor (vezi pct. 5.3).

Excipienți cu efect cunoscut

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ivacaftorul este un substrat al CYP3A4 și CYP3A5. Este un inhibitor slab al CYP3A și al glicoproteinei P (P-gp) și un inhibitor potențial al CYP2C9. Studiile *in vitro* au arătat că ivacaftorul nu este un substrat al P-gp.

Medicamente care afectează farmacocinetica ivacaftorului

Inductori ai CYP3A

Administrarea concomitentă a ivacaftorului cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a scăzut expunerea la ivacaftor (ASC) cu 89% și a scăzut expunerea la hidroximetil-ivacaftor (M1) în măsură mai mică decât la ivacaftor. Nu se recomandă administrarea concomitentă a ivacaftorului cu inductori puternici ai CYP3A, cum sunt rifampicina, rifabutina, fenobarbitalul, carbamazepina, fenitoina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.4).

Nu se recomandă ajustarea dozei la utilizarea concomitentă a ivacaftorului cu inductori moderați sau slabi ai CYP3A.

Inhibitori ai CYP3A

Ivacaftorul este un substrat sensibil al CYP3A. Administrarea concomitentă cu ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut expunerea la ivacaftor (măsurată prin aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp [ASC]) de 8,5 ori și a crescut expunerea la M1 în măsură mai mică decât la ivacaftor. Se recomandă scăderea dozei de ivacaftor în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A, cum sunt ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu fluconazol, un inhibitor moderat al CYP3A, a crescut expunerea la ivacaftor de 3 ori și a crescut expunerea la M1 în măsură mai mică decât la ivacaftor. La pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori moderați ai CYP3A, cum sunt fluconazolul, eritromicina și verapamilul, se recomandă scăderea dozei de ivacaftor (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a ivacaftorului cu suc de grepfrut, care conține una sau mai multe componente cu acțiune inhibitoare moderată asupra CYP3A, poate crește expunerea la ivacaftor. În timpul tratamentului cu ivacaftor trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.2).

Posibilitatea ca ivacaftorul să interacționeze cu transportori

Studiile *in vitro* au arătat că ivacaftorul nu este un substrat al OATP1B1 sau OATP1B3. Ivacaftorul și metabolizii acestuia sunt substraturi ale BCRP *in vitro*. Ca urmare a permeabilității intrinseci crescute a acestuia și a probabilității scăzute de a fi eliminat intact, nu se anticipează că administrarea concomitentă a inhibitorilor BCRP va modifica expunerea la ivacaftor și M1-IVA, și nici că orice modificări posibile ale expunerii la M6-IVA vor fi relevante din punct de vedere clinic.

Ciprofloxacină

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină cu ivacaftor nu a afectat expunerea la ivacaftor. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a ivacaftorului cu ciprofloxacină.

Medicamente a căror acțiune este afectată de către ivacaftor

Administrarea de ivacaftor poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale CYP2C9 și/sau P-gp și/sau CYP3A, ceea ce poate crește sau prelungi efectul terapeutic și reacțiile adverse ale acestora.

Substraturi ale CYP2C9

Ivacaftorul poate inhiba CYP2C9. Prin urmare, se recomandă monitorizarea raportului normalizat internațional (INR) în timpul administrării concomitente a warfarinei cu ivacaftor. Alte medicamente a căror expunere poate fi crescută includ glimepiridă și glipizidă; aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență.

Digoxină și alte substraturi ale P-gp

Administrarea concomitentă cu digoxină, un substrat sensibil al P-gp, a crescut expunerea la digoxină de 1,3 ori, ceea ce confirmă efectul inhibitor slab al ivacaftorului asupra P-gp. Administrarea ivacaftorului poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale P-gp, ceea ce poate determina creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și reacțiilor adverse ale acestora. Se recomandă prudență și monitorizarea adecvată în cazul administrării concomitente cu digoxină sau alte substraturi P-gp cu indice terapeutic îngust, cum sunt ciclosporină, everolimus, sirolimus sau tacrolimus.

Substraturi ale CYP3A

Administrarea concomitentă împreună cu midazolamul (pe cale orală), un substrat sensibil al CYP3A, a crescut expunerea la midazolam de 1,5 ori, ceea ce confirmă efectul inhibitor slab al ivacaftorului asupra CYP3A. Nu este necesară ajustarea dozelor de substraturi CYP3A, cum sunt midazolam, alprazolam, diazepam sau triazolam, atunci când acestea se administrează concomitent cu ivacaftorul.

Contraceptive hormonale

Ivacaftorul a fost studiat împreună cu un contraceptiv oral pe bază de estrogen/progesteron și s-a constatat că nu prezintă un efect semnificativ asupra expunerii la contraceptivul oral. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ivacaftorului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinilor). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea ivacaftorului în timpul sarcinii.

Alăptarea

Date limitate evidențiază că ivacaftorul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ivacaftor având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul ivacaftorului asupra fertilității la om. Ivacaftorul a avut un efect asupra fertilității la șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ivacaftorul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ivacaftorul poate provoca amețeli (vezi pct. 4.8) și, prin urmare, pacienților care prezintă amețeli trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la ameliorarea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse prezentate de pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cărora li s-a administrat ivacaftor au fost cefalee (23,9%), durere orofaringiană (22,0%), infecție a tractului respirator superior (22,0%), congestie nazală (20,2%), durere abdominală (15,6%), rinofaringită (14,7%), diaree (12,8%), amețelă (9,2%), erupție cutanată tranzitorie (12,8%) și prezența de bacterii în spută (12,8%). Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor au apărut la 12,8% dintre pacienții tratați cu ivacaftor față de 11,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani, cele mai frecvente reacții adverse au fost congestie nazală (26,5%), infecție a tractului respirator superior (23,5%), creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (14,7%), erupție cutanată tranzitorie (11,8%) și prezența de bacterii în spută (11,8%).

Reacțiile adverse grave au inclus durere abdominală (0,9%) și creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (1,8%) la pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor, în timp ce reacții adverse grave de erupție cutanată tranzitorie au fost raportate la 1,5% dintre pacienții cu vârsta de 12 ani și peste tratați cu o schemă combinată cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse observate cu ivacaftor în monoterapie în studiile clinice (controlate cu placebo și necontrolate), în care durata expunerii la ivacaftor s-a încadrat între 16 săptămâni și 144 săptămâni. Reacțiile adverse suplimentare observate cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor și/sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sunt, de asemenea, oferite în Tabelul 4. Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior	foarte frecvente
	Rinofaringită	foarte frecvente
	Gripă [†]	frecvente
	Rinită	frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie [†]	frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări psihice	Depresie	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	foarte frecvente
	Amețeli	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară	frecvente
	Disconfort auricular	frecvente
	Tinitus	frecvente
	Hiperemie a membranei timpanului	frecvente
	Tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană	foarte frecvente
	Congestie nazală	foarte frecvente
	Respirație anormală [†]	frecvente
	Rinoree [†]	frecvente
	Congestie sinusală	frecvente
	Eritem faringian	frecvente
	Wheezing [†]	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	foarte frecvente
	Diaree	foarte frecvente
	Durere în partea superioară a abdomenului [†]	frecvente
	Flatulență [†]	frecvente
	Greață*	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor	foarte frecvente
	Creșteri ale valorilor serice ale alanin-aminotransferazei [†]	foarte frecvente
	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei [†]	frecvente
	Afectare hepatică [^]	cu frecvență necunoscută
	Creșteri ale bilirubinei totale [^]	cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	foarte frecvente
	Acnee [†]	frecvente
	Prurit [†]	frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamație mamară	mai puțin frecvente
	Ginecomastie	mai puțin frecvente
	Afecțiuni ale mamelonului	mai puțin frecvente
	Durere de mamelon	mai puțin frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creștere a valorilor creatin-fosfokinazei sanguine [†]	frecvente
	Creștere a tensiunii arteriale [†]	mai puțin frecvente

* Reacție adversă și frecvență raportată în studiile clinice efectuate cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor

† Reacție adversă și frecvență raportată în studiile clinice efectuate cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

^ Raportare de afectare hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistentă. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

Pe parcursul studiilor clinice 770-102 și 770-103, controlate cu placebo, cu durata de 48 săptămâni, efectuate cu ivacaftor în monoterapie la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de peste 8, de peste 5 sau de peste $3 \times \text{LSN}$ a fost de 3,7%, 3,7% și 8,3% la pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor și respectiv de 1,0%, 1,9% și 8,7% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Doi pacienți, unul din grupul cu placebo și unul din grupul tratat cu ivacaftor, au întrerupt permanent tratamentul din cauza valorilor serice crescute ale transaminazelor, în fiecare caz de peste $8 \times \text{LSN}$. Niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor nu a prezentat valori serice crescute ale transaminazelor de peste $3 \times \text{LSN}$ asociate cu valori crescute ale bilirubinei totale de peste $1,5 \times \text{LSN}$. La pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor, majoritatea cazurilor de creștere a valorilor serice ale transaminazelor de până la 5 ori LSN s-au remis fără întreruperea tratamentului. Administrarea dozelor de ivacaftor a fost întreruptă la majoritatea pacienților cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor de peste $5 \times \text{LSN}$. În toate cazurile în care administrarea dozelor a fost întreruptă din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor și reluată ulterior, administrarea de ivacaftor a putut fi reluată cu succes (vezi pct. 4.4).

Pe parcursul studiilor de fază 3, controlate cu placebo (cu durata de până la 24 săptămâni) privind tezacaftor/ivacaftor, ratele de incidență ale valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de > 8 , > 5 sau $> 3 \times \text{LSN}$ au fost de 0,2%, 1,0% și 3,4% la pacienții tratați cu tezacaftor/ivacaftor și respectiv de 0,4%, 1,0% și 3,4% la pacienții la care s-a administrat placebo. Un pacient (0,2%) aflat în tratament și 2 pacienți (0,4%) cărora li se administra placebo au încetat definitiv tratamentul din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor. Niciun pacient tratat cu tezacaftor/ivacaftor nu a prezentat valori serice crescute ale transaminazelor, de $> 3 \times \text{LSN}$, asociate cu valori crescute ale bilirubinemiei totale de peste $2 \times \text{LSN}$.

Pe parcursul studiului de fază 3, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni privind ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, aceste cifre au fost de 1,5%, 2,5% și 7,9% la pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și de 1,0%, 1,5% și 5,5% la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența reacțiilor adverse de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor a fost de 10,9% la pacienții tratați cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și de 4,0% la pacienții la care s-a administrat placebo. Au fost raportate cazuri de încetare a tratamentului după punerea pe piață din cauza concentrațiilor crescute ale transaminazelor (vezi pct. 4.4).

Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

În studiul 445-102, incidența evenimentelor eruptive (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată pruriginoasă) a fost de 10,9% la pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor și 6,5% la pacienții tratați cu placebo. Evenimentele eruptive au fost, în general, de severitate ușoară sau moderată. Incidența evenimentelor eruptive în funcție de sexul pacientului a fost de 5,8% la bărbați și 16,3% la femei la pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor și de 4,8% la bărbați și 8,3% la femei la pacienții tratați cu placebo. La pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor, incidența evenimentelor eruptive a fost de 20,5% la femeile care au luat contraceptive hormonale și 13,6% la femeile care nu au luat contraceptive hormonale (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale creatin-fosfokinazei

În studiul 445-102, incidența unor valori maxime ale creatin-fosfokinazei $> 5 \times$ limita superioară a normalului (LSN) a fost de 10,4% în cazul pacienților tratați cu ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor și 5,0% în cazul pacienților tratați cu placebo. Valorile crescute observate în cazul creatin-fosfokinazei au fost, în general, tranzitorii și asimptomatice, iar multe au fost precedate de efortul fizic. Niciun pacient tratat cu ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor nu a întrerupt tratamentul din cauza valorilor crescute ale creatin-fosfokinazei.

Creștere a tensiunii arteriale

În studiul 445-102, creșterea maximă față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii a fost de 3,5 mmHg și respectiv 1,9 mmHg în cazul pacienților tratați cu ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor (valoare inițială: 113 mmHg sistolică și 69 mmHg diastolică) și 0,9 mmHg și respectiv 0,5 mmHg în cazul pacienților tratați cu placebo (valoare inițială: 114 mmHg sistolică și 70 mmHg diastolică).

Procentul pacienților care au avut tensiunea arterială sistolică > 140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică > 90 mmHg la cel puțin două determinări a fost de 5,0% și respectiv 3,0% în cazul pacienților tratați cu ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor comparativ cu 3,5% și respectiv 3,5% în cazul pacienților tratați cu placebo.

Copii și adolescenți

Ivacaftor în monoterapie

Siguranța pentru ivacaftor în monoterapie timp de 24 săptămâni a fost evaluată la 43 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 24 luni (dintre care 7 cu vârsta sub 4 luni), 34 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani, 61 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani și 94 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și sub 18 ani.

Profilul de siguranță al ivacaftorului (în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice combinate) este în general unitar la copii și adolescenți și este în concordanță cu cel observat la pacienții adulți.

Ratele de incidență ale creșterilor valorilor serice ale transaminazelor (ALT sau AST) observate în studiile 770-103, 770-111 și 770-110 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani), studiul 770-108 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani), și studiul 770-124 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 24 luni) sunt descrise în Tabelul 5. În studiile controlate cu placebo, ratele de incidență ale creșterilor valorilor serice ale transaminazelor au fost similare între tratamentul cu ivacaftor (15,0%) și administrarea de placebo (14,6%). Creșterile maxime înregistrate ale valorilor testelor funcționale hepatice au fost în general mai mari la copii și adolescenți, comparativ cu pacienții mai vârstnici. În cadrul tuturor populațiilor, creșterile maxime înregistrate ale valorilor testelor funcționale hepatice au revenit la valorile inițiale în urma întreruperii administrării și, în aproape toate cazurile în care administrarea dozelor a fost întreruptă din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor și reluată ulterior, administrarea de ivacaftor a putut fi reluată cu succes (vezi pct. 4.4). S-au observat cazuri care sugerau reapariția modificărilor la reluarea terapiei.

În studiul 770-108, tratamentul cu ivacaftor a fost oprit definitiv la un pacient. În studiul 770-124, în cohorta de pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 luni, 1 pacient cu vârsta de 1 lună (14,3%) a prezentat valori ale transaminazelor de ALT > 8 × LSN și AST > 3 până la ≤ 5 × LSN, ceea ce a dus la oprirea tratamentului cu ivacaftor (vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică a valorilor serice crescute ale transaminazelor).

Tabelul 5: Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și < 12 ani tratați cu ivacaftor în monoterapie

Grupa de vârstă	n	% de pacienți > 3 × LSN	% de pacienți > 5 × LSN	% de pacienți > 8 × LSN
între 6 ani și < 12 ani	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
între 2 ani și < 6 ani	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
între 12 luni și < 24 luni	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
între 1 lună și < 12 luni	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Ivacaftor într-un regim de asociere cu tezacaftor/ivacaftor

Siguranța tezacaftor/ivacaftor în asociere cu ivacaftor a fost evaluată la 124 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani. Doza de 100 mg tezacaftor / 150 mg ivacaftor și ivacaftor 150 mg nu a fost investigată în studii clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani, cu greutatea cuprinsă între 30 și < 40 kg.

Profilul de siguranță este, în general, consecvent în rândul copiilor și adolescenților și este, de asemenea, consecvent cu cel al pacienților adulți.

În timpul studiului deschis de fază 3, cu durata de 24 de săptămâni, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani (studiul 661-113 partea B, n = 70), incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 × LSN a fost de 1,4%, 4,3% și respectiv 10,0%. Niciun pacient tratat cu tezacaftor/ivacaftor nu a prezentat o creștere a transaminazelor > 3 × LSN asociată cu o creștere a bilirubinei totale > 2 × LSN și nu a oprit tratamentul cu tezacaftor/ivacaftor din cauza creșterilor transaminazelor. Un pacient a întrerupt tratamentul din cauza transaminazelor crescute iar ulterior a reluat cu succes tratamentul cu tezacaftor/ivacaftor (vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică a valorilor serice crescute ale transaminazelor).

Ivacaftor într-un regim de asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Datele privind siguranța tratamentului cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor în asociere cu ivacaftor în studiile 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 și 445-124 au fost evaluate la 272 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani. Profilul de siguranță este, în general, consecvent la pacienții pediatrici și adulți.

În timpul studiului 445-106 la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani, incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 × LSN a fost de 0,0%, 1,5% și respectiv 10,6%. Niciun pacient tratat cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor nu a prezentat o creștere a transaminazelor > 3 × LSN asociată cu o creștere a bilirubinei totale > 2 × LSN și nu a oprit tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor (vezi pct. 4.4).

În timpul studiului 445-111 la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani, incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 × LSN a fost de 1,3%, 2,7% și respectiv 8,0%. Niciun pacient tratat cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor nu a prezentat o creștere a transaminazelor > 3 × LSN asociată cu o creștere a bilirubinei totale > 2 × LSN și nu a întrerupt tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor (vezi pct. 4.4).

Erupție cutanată tranzitorie

În timpul studiului 445-111 la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani, 15 (20,0%) subiecți au prezentat cel puțin 1 erupție cutanată tranzitorie, 4 (9,8%) femei și 11 (32,4%) bărbați.

Opacifierea cristalinului

Un pacient a avut un eveniment advers de opacifiere a cristalinului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu este disponibil un antidot specific pentru supradozajul cu ivacaftor. Tratamentul supradozajului constă în măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale, teste funcționale hepatice și observarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care acționează asupra sistemului respirator, codul ATC: R07AX02

Mecanism de acțiune

Ivacaftor în monoterapie

Ivacaftorul este un medicament cu efect de potențare a proteinei CFTR; adică *in vitro*, ivacaftorul mărește sincronizarea canalelor CFTR pentru a crește transportul de clorură în mutațiile de sincronizare specificate (listate la pct. 4.1) care prezintă o probabilitate redusă de deschidere a canalelor comparativ cu CFTR normală. Ivacaftorul a potențat, de asemenea, probabilitatea de deschidere a canalului *R117H-CFTR*, care prezintă atât o probabilitate mică de deschidere a canalului (sincronizare), cât și o amplitudine redusă a curentului canalului (conductanță). Mutația *G970R* cauzează un defect de matisare, care determină valori mici până la absența proteinei CFTR la nivelul suprafeței celulare, ceea ce poate explica rezultatele observate la subiecții cu această mutație din cadrul studiului 770-111 (vezi Efecte farmacodinamice și Eficacitate și siguranță clinică).

Răspunsurile *in vitro* observate în experimentele „patch clamp” pe un singur canal, utilizând grefe de membrană provenite de la celule de rozătoare care prezentau forme mutante ale CFTR, nu corespund neapărat cu răspunsul farmacodinamic *in vivo* (de exemplu, concentrația de clorură în transpirație) sau cu beneficiul clinic. Mecanismul exact prin care ivacaftorul potențează activitatea de sincronizare a formelor normale și a unor forme mutante ale CFTR în acest sistem nu a fost complet elucidat.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Elexacaftor și tezacaftor sunt corectori CFTR care se leagă la diferite locuri pe proteina CFTR și au un efect aditiv în facilitarea procesării celulare și a transportului CFTR pentru a crește cantitatea de proteină CFTR care ajunge pe suprafața celulelor, în comparație cu oricare dintre molecule în monoterapie. Atunci când ivacaftor este administrat în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor,

efectul combinat este creșterea cantității și a funcției CFTR la suprafața celulelor, ceea ce duce la creșterea activității CFTR, măsurată prin transportul de clorură mediat de CFTR.

Analiza transportului clorurii mediat de CFTR pe celule tiroidiene Fischer de șobolan (FRT) care exprimă mutația CFTR

Răspunsul de transport al clorurii asociată mutației proteinei CFTR la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a fost măsurat în cadrul studiilor de electrofiziologie în cameră Ussing, folosind un set de linii celulare FRT transfectate cu mutații *CFTR* individuale. Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a crescut transportul clorurii în celulele FRT care exprimă mutații *CFTR* selectate.

Pragul de răspuns de transport al clorurii mediat de CFTR *in vitro* a fost desemnat drept creșterea netă cu cel puțin 10% din limita normală față de valoarea inițială, deoarece aceasta prezice sau se poate aștepta în mod rezonabil să prezică răspunsul clinic. Pentru mutațiile individuale, amploarea modificării nete față de valoarea inițială în ceea ce privește transportul clorurii mediat de CFTR *in vitro* nu este corelată cu amploarea răspunsului clinic.

În FC, prezența unei mutații *CFTR* responsive la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, pe baza datelor *in vitro* pe celule FRT, va duce probabil la un răspuns clinic.

Tabelul 6 enumeră mutațiile *CFTR* responsive la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Apariția mutațiilor *CFTR* enumerate în acest tabel nu trebuie utilizată în locul unui diagnostic de fibroză chistică și nici ca unic factor determinant în scopul prescrierii.

Tabelul 6: Mutații CFTR identificate ca fiind responsive la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pe baza datelor clinice și/sau datelor *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
	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
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;R668	M1137R	R1283G	Y1014C
D1377H	C [‡]	M1137V	R1283M	Y1032C
D1445N	H139L	M1210K	R1283S	Y1032N

E56K	H139R	N186K	R1438W	Y1073C
E60K	H146R	N187K	S13F	Y1092H
E92K	H199Q	N396Y	S13P	Y1381H
E116K	H199Y	N418S	S18I	
E116Q	H609L		S18N	
E193K	H620P			

Există persoane cu FC care prezintă două mutații CFTR rare, non-F508del, care nu sunt enumerate în Tabelul 6. Cu condiția să nu prezinte două mutații de clasă I (nule) (mutații despre care se știe că nu produc proteina CFTR) (vezi pct. 4.1), este posibil ca acestea să răspundă la tratament. În aceste cazuri, Kaftrio poate fi luat în considerare atunci când medicul consideră că beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale și sub supraveghere medicală atentă.

Diagnosticul individual de FC trebuie să se bazeze pe ghidurile de diagnostic și pe raționamentul clinic, deoarece există o variabilitate considerabilă a fenotipului la pacienții care prezintă același genotip.

* Mutații susținute de date clinice.

† Mutații susținute de date provenite din practica reală la ≥ 5 pacienți.

‡ Mutații complexe/compuși în care o singură alelă a genei CFTR prezintă mutații multiple; acestea există independent de prezența mutațiilor pe cealaltă alelă.

Mutațiile care nu au fost adnotate sunt incluse pe baza testului FRT, în care un răspuns pozitiv indică un răspuns clinic.

Efecte farmacodinamice

Ivacaftor în monoterapie

În cadrul studiilor 770-102 și 770-103 efectuate la pacienți care prezentau mutația *G551D* într-o alelă a genei *CFTR*, ivacaftorul a determinat scăderi rapide (de 15 zile), substanțiale (modificarea medie a concentrației de clorură în transpirație, de la momentul inițial până în săptămâna 24, a fost de -48 mmol/l [Î 95% -51; -45] și respectiv de -54 mmol/l [Î 95% -62; -47]) și susținute (pe parcursul a 48 săptămâni) ale concentrației de clorură în transpirație.

În studiul 770-111, partea 1 la pacienții care prezentau o mutație de sincronizare non-*G551D* la nivelul genei *CFTR*, tratamentul cu ivacaftor a dus la o modificare medie rapidă (15 zile) și substanțială față de concentrația inițială de clorură în transpirație de -49 mmol/l (Î 95% -57; -41) până în săptămâna 8 de tratament. Cu toate acestea, la pacienții cu mutația *G970R-CFTR*, modificarea medie absolută (DS) a concentrației de clorură în transpirație în săptămâna 8 a fost de -6,25 (6,55) mmol/l. În partea 2 a studiului au fost observate rezultate similare celor din partea 1. La vizita de urmărire la 4 săptămâni (adică la 4 săptămâni după încheierea administrării dozelor de ivacaftor), valorile medii ale concentrației de clorură în transpirație pentru fiecare grup se aliniau tendințelor înregistrate de concentrațiile pre-tratament.

În studiul 770-110, efectuat la pacienți cu vârsta de 6 ani sau peste cu FC care prezentau o mutație *R117H* a genei *CFTR*, diferența de tratament exprimată prin modificarea medie a concentrației de clorură în transpirație de la momentul inițial până la finalul a 24 săptămâni de tratament a fost de -24 mmol/l (Î 95% -28; -20). În cadrul analizelor de subgrup în funcție de vârstă, diferența de tratament a fost de -21,87 mmol/l (Î 95%: -26,46; -17,28) la pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste și de -27,63 mmol/l (Î 95%: -37,16; -18,10) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani. În acest studiu au fost incluși doi pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor

În cadrul studiului 661-106 (pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*), diferența de tratament între ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea absolută medie de la momentul inițial până în săptămâna 24, a fost de -10,1 mmol/l (Î 95%: -11,4; -8,8).

În cadrul studiului 661-108 (pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală), diferența de tratament în ceea ce privește modificarea absolută medie de la momentul inițial până în săptămâna 8 a concentrației de clorură în transpirație, a fost de -9,5 mmol/l (Î 95%: -11,7; -7,3) între tezacaftor/ivacaftor în asociere cu ivacaftor și placebo, și de -4,5 mmol/l (Î 95%: -6,7; -2,3) între ivacaftor și placebo.

În cadrul studiului 661-115 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani homozigoți sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală), modificarea absolută medie de la momentul inițial până în săptămâna 8 a concentrației de clorură în transpirație a fost de -12,3 mmol/l (ÎI 95%: -15,3; -9,3) în cadrul tratamentului cu tezacaftor/ivacaftor.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

În cadrul studiului 445-102 (pacienți cu mutație *F508del* pe o alelă și cu o mutație pe o a doua alelă care anticipează fie absența producerii unei proteine CFTR, fie o proteină CFTR care nu transportă clorul și nu este responsabilă la ivacaftor și tezacaftor/ivacaftor (mutație minim funcțională) *in vitro*), diferența între terapia cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comparativ cu administrarea placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială și până în săptămâna 24 a fost de -41,8 mmol/l (ÎI 95%: -44,4; -39,3).

În cadrul studiului 445-103 (pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*), diferența între terapia cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comparativ cu tratamentul cu tezacaftor/ivacaftor în ceea ce privește modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială și până în săptămâna 4 a fost de -45,1 mmol/l (ÎI 95%: -50,1; -40,1).

În cadrul studiului 445-104 (pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație pe o a doua alelă cu un defect de sincronizare sau activitate reziduală a CFTR), diferența între terapia cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, comparativ cu grupul de control (grupul cu ivacaftor în monoterapie sau grupul cu tezacaftor/ivacaftor în asociere cu grupul cu ivacaftor) în ceea ce privește modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială și până în săptămâna 8 a fost de -23,1 mmol/l (ÎI 95%: -26,1; -20,1).

În cadrul studiului 445-106 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani, homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație minim funcțională), modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială ($n = 62$) și până în săptămâna 24 ($n = 60$) a fost de -60,9 mmol/l (ÎI 95%: -63,7; -58,2)*. Modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială în săptămâna 12 ($n=59$) a fost de -58,6 mmol/l (ÎI 95%: -61,1, -56,1).

* Nu toți participanții incluși în analiză au avut date disponibile pentru toate vizitele de urmărire, în special începând cu săptămâna 16. Capacitatea de a colecta date în săptămâna 24 a fost zădărnicită de pandemia de COVID-19. Datele din săptămâna 12 au fost cel mai puțin afectate de pandemie.

În cadrul studiului 445-116 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani, heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație minim funcțională), diferența mediei între tratamente pentru grupul cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor în asociere cu ivacaftor față de grupul cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -51,2 mmol/l (ÎI 95%: -55,3, -47,1).

În cadrul studiului 445-124 (pacienți cu vârsta de 6 ani și peste cu o mutație calificată CFTR non-*F508del* responsabilă la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 comparativ cu placebo a fost de -28,3 mmol/l (ÎI 95%: -32,1; -24,5 mmol/l; $P < 0,0001$).

Eficacitate și siguranță clinică

Ivacaftor în monoterapie

Studiile 770-102 și 770-103: studii la pacienții cu FC care prezintă mutații de sincronizare G551D

Eficacitatea ivacaftorului a fost evaluată în două studii de fază 3 randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, multicentrice, la pacienți cu FC stabili din punct de vedere clinic, care prezentau mutația G551D la nivelul genei CFTR în cel puțin o alelă și la care s-a anticipat o valoare FEV₁ $\geq 40\%$.

În cadrul ambelor studii, pacienții au fost repartizați randomizat în raport de 1:1 pentru a li se administra ivacaftor 150 mg sau placebo, la intervale de 12 ore, împreună cu alimente cu conținut lipidic, timp de 48 săptămâni, în asociere cu tratamentele prescrise pentru FC (de exemplu, tobramicină, dornază alfa). Nu s-a permis administrarea clorurii de sodiu hipertonică inhalatorii.

Studiul 770-102 a evaluat 161 pacienți cu vârsta de 12 ani sau peste; 122 de pacienți (75,8%) prezentau mutația *F508del* pe a doua alelă. La începutul studiului, pacienților din grupul cu placebo li s-au administrat unele medicamente cu o frecvență mai ridicată decât cei din grupul cu ivacaftor. Aceste medicamente au inclus dornază alfa (73,1% versus 65,1%), salbutamol (53,8% versus 42,2%), tobramicină (44,9% versus 33,7%) și salmeterol/fluticazonă (41,0% versus 27,7%). La momentul inițial, valoarea medie anticipată a FEV₁ a fost de 63,6% (cu limite cuprinse între 31,6% și 98,2%), iar vârsta medie a fost de 26 ani (cu limite cuprinse între 12 ani și 53 ani).

Studiul 770-103 a evaluat 52 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani la momentul selecționării; media (DS) a greutatei corporale a fost de 30,9 (8,63) kg; 42 de pacienți (80,8%) prezentau mutația *F508del* pe a doua alelă. La momentul inițial, valoarea medie anticipată a FEV₁ a fost de 84,2% (cu limite cuprinse între 44,0% și 133,8%), iar vârsta medie a fost de 9 ani (cu limite cuprinse între 6 ani și 12 ani); 8 pacienți (30,8%) din grupul cu placebo și 4 pacienți (15,4%) din grupul cu ivacaftor au prezentat o valoare a FEV₁ cu 70% mai mică decât fusese anticipat la momentul inițial.

În ambele studii, criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de modificarea medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ față de momentul inițial, pe parcursul celor 24 săptămâni de tratament.

Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 10,6 puncte procentuale (8,6; 12,6) în studiul 770-102 și de 12,5 puncte procentuale (6,6; 18,3) în studiul 770-103. Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie relativă (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 17,1% (13,9; 20,2) în cadrul studiului 770-102 și de 15,8% (8,4; 23,2) în cadrul studiului 770-103. Modificarea medie a FEV₁ (l) de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 0,37 l în grupul cu ivacaftor și 0,01 l în grupul cu placebo, în cadrul studiului 770-102, și de 0,30 l în grupul cu ivacaftor și 0,07 l în grupul cu placebo, în cadrul studiului 770-103. În ambele studii, îmbunătățirea valorilor FEV₁ a prezentat un debut rapid (ziua 15) și s-a menținut pe parcursul celor 48 săptămâni.

Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, a fost de 11,9 puncte procentuale (5,9; 17,9), în studiul 770-102. Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24, la pacienții cu o valoare a FEV₁ anticipată la momentul inițial mai mare de 90%, a fost de 6,9 puncte procentuale (-3,8; 17,6), în studiul 770-103.

Rezultatele pentru criteriile finale secundare relevante clinic sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Efectul ivacaftorului asupra altor criterii finale privind eficacitatea în cadrul studiilor 770-102 și 770-103

	Studiul 770-102		Studiul 770-103	
Criteriul final	Diferența de tratament ^a (ÎI 95%)	Valoarea <i>p</i>	Diferența de tratament ^a (ÎI 95%)	Valoarea <i>p</i>
Modificarea medie absolută față de momentul inițial în ceea ce privește scorul CFQ-R^b în domeniul respirator (puncte)^c				
Până în săptămâna 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Până în săptămâna 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Riscul relativ de exacerbare pulmonară				
Până în săptămâna 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Până în săptămâna 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Modificarea medie absolută a greutateii corporale (kg) față de momentul inițial				
În săptămâna 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
În săptămâna 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Modificarea medie absolută a IMC (kg/m²) față de momentul inițial				
În săptămâna 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
În săptămâna 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Modificarea medie a scorului Z față de momentul inițial				
Scor Z greutate corporală raportată la vârstă, în săptămâna 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
Scor Z IMC raportat la vârstă, în săptămâna 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

ÎI: interval de încredere; NA= neanalizat din cauza frecvenței scăzute a reacțiilor adverse

^a Diferența de tratament = efectul ivacaftorului – efectul placebo.

^b CFQ-R: Chestionar privind fibroza chistică-revizuit este un instrument de evaluare specific bolii, privind calitatea vieții asociată cu boala, pentru FC.

^c Datele din studiul 770-102 au fost cumulate din CFQ-R pentru adulți/adolescenți și CFQ-R pentru copii cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 13 ani; datele din studiul 770-103 au fost obținute din CFQ-R pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani.

^d Raportul riscurilor pentru intervalul de timp până la prima exacerbare pulmonară.

^e La subiecții cu vârsta sub 20 ani (grafice de creștere CDC).

Studiul 770-111: studiu la pacienții cu FC care prezintă mutații de sincronizare non-G551D

Studiul 770-111 a fost un studiu încrucișat, de fază 3, cu două părți, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (partea 1), urmat de o perioadă de extensie deschisă, cu durată de 16 săptămâni (partea 2), pentru a evalua eficacitatea și siguranța ivacaftorului la pacienții cu FC, cu vârsta de 6 ani și peste, care prezintă o mutație *G970R* sau o mutație de sincronizare non-*G551D* la nivelul genei *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* sau *G1349D*).

În partea 1, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra ivacaftor 150 mg sau placebo, la intervale de 12 ore, împreună cu alimente cu conținut lipidic, timp de 8 săptămâni, în plus față de tratamentele prescrise pentru FC, și au trecut la celălalt tratament timp de încă 8 săptămâni, după o perioadă de eliminare cu durată de 4 până la 8 săptămâni. Nu s-a permis administrarea soluției saline hipertone inhalatorii. În partea 2, tuturor pacienților li s-a administrat ivacaftor conform indicațiilor din partea 1 timp de încă 16 săptămâni. Durata tratamentului continuu cu ivacaftor a fost

de 24 săptămâni pentru pacienții randomizați în partea 1 la secvența de tratament cu placebo/ivacaftor și de 16 săptămâni pentru pacienții randomizați în partea 1 la secvența de tratament ivacaftor/placebo.

Au fost înrolați 39 pacienți (cu vârsta medie de 23 ani) cu o valoare anticipată inițială a $FEV_1 \geq 40\%$ (valoarea anticipată medie a FEV_1 de 78% [interval: între 43% și 119%]). Dintre aceștia, 62% (24/39) prezentau mutația *F508del-CFTR* pe a doua alelă. În total, 36 pacienți au continuat participarea în partea 2 (18 per secvență de tratament).

În partea 1 a studiului 770-111, la momentul inițial, valoarea procentuală anticipată medie a FEV_1 la pacienții la care s-a administrat placebo a fost de 79,3%, în timp ce la pacienții tratați cu ivacaftor această valoare a fost de 76,4%. Valoarea generală medie după momentul inițial a fost de 76,0% și respectiv 83,7%. Modificarea medie absolută față de momentul inițial până în săptămâna 8 în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV_1 (criteriul de eficacitate primară) a fost de 7,5% în perioada de tratament cu ivacaftor și de -3,2% în perioada de tratament cu placebo. Diferența de tratament observată (Î 95%) între ivacaftor și placebo a fost de 10,7% (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

Efectul ivacaftorului la nivelul populației generale din studiul 770-111 (inclusiv criteriile de evaluare finale secundare privind modificarea absolută în ceea ce privește IMC la 8 săptămâni de tratament și modificarea absolută în ceea ce privește scorul CFQ-R în domeniul respirator până în săptămâna 8 de tratament) și în funcție de mutația individuală (modificarea absolută în ceea ce privește concentrația de clorură în transpirație și valoarea procentuală anticipată a FEV_1 în săptămâna 8) este indicat în Tabelul 8. Pe baza răspunsurilor clinice (valoarea procentuală anticipată a FEV_1) și farmacodinamice (concentrația de clorură în transpirație) la ivacaftor, eficacitatea la pacienții cu mutație *G970R* nu a putut fi stabilită.

Tabelul 8. Efectul ivacaftorului asupra variabilelor de eficacitate la nivelul populației generale și pentru mutațiile CFTR specifice

Modificarea absolută în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV ₁	IMC (kg/m ²)	Scorul CFQ-R în domeniul respirator (puncte)
Până în săptămâna 8	În săptămâna 8	Până în săptămâna 8
Toți pacienții (N = 39) Rezultate prezentate ca modificare medie (Î 95%) față de momentul inițial la pacienții tratați cu ivacaftor comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Pacienți grupați după tipul mutațiilor (n) Rezultate prezentate ca medie (minim, maxim) în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial la pacienții tratați cu ivacaftor în săptămâna 8*:		
Mutație (n)	Modificarea absolută în ceea ce privește concentrația de clorură în transpirație (mmol/l)	Modificarea absolută în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV ₁ (puncte procentuale)
	În săptămâna 8	În săptămâna 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Nu s-a efectuat testarea statistică din cauza numărului scăzut de mutații individuale.

† Reflectă rezultatele provenite de la un pacient cu mutația *G551S*, cu date obținute în momentul de timp din săptămâna 8.

†† n=3 pentru analiza modificării absolute a concentrației de clorură în transpirație.

Cauzează un defect de matisare, care determină valori mici până la absența proteinei CFTR la nivelul suprafeței celulare.

În partea 2 a studiului 770-111, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ după 16 săptămâni (pacienții randomizați la secvența de tratament ivacaftor/placebo în partea 1) de tratament continuu cu ivacaftor a fost de 10,4% (13,2%). La vizita de urmărire, la 4 săptămâni după încheierea administrării dozelor de ivacaftor, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ din partea 2, în săptămâna 16, fost de -5,9% (9,4%). Pentru pacienții randomizați la secvența de tratament placebo/ivacaftor în partea 1, a existat o modificare medie (DS) suplimentară de 3,3% (9,3%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ după cele 16 săptămâni suplimentare de tratament cu ivacaftor. La vizita de urmărire, la 4 săptămâni după încheierea administrării dozelor de ivacaftor, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ din partea 2, în săptămâna 16, a fost de -7,4% (5,5%).

Studiul 770-104: studiu efectuat la pacienți cu FC și mutația F508del la nivelul genei CFTR

Studiul 770-104 (partea A) a fost un studiu de fază 2 cu grup paralel, placebo-controlat, dublu-orb, cu randomizare în raport de 4:1, cu durată de 16 săptămâni, în care s-a administrat ivacaftor (150 mg la intervale de 12 ore) la 140 pacienți cu FC, cu vârsta de 12 ani și peste, care erau homozigoți pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* și care aveau o valoare anticipată a FEV₁ ≥ 40%.

Modificarea medie absolută de la momentul inițial până în săptămâna 16 în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV₁ (criteriul de eficacitate primară) a fost de 1,5 puncte procentuale în

grupul cu ivacaftor și -0,2 puncte procentuale în grupul cu placebo. Diferența de tratament estimată pentru ivacaftor față de placebo a fost de 1,7 puncte procentuale (Î 95%: -0,6; 4,1); această diferență nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,15$).

Studiul 770-105: studiu deschis, de extensie

În cadrul studiului 770-105, pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile 770-102 și 770-103 au trecut la tratament cu ivacaftor, iar pacienții cu ivacaftor au continuat acest tratament timp de cel puțin 96 săptămâni; prin urmare, durata tratamentului cu ivacaftor a fost de cel puțin 96 săptămâni pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor și de cel puțin 144 săptămâni pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor.

O sută patruzeci și patru (144) pacienți din studiul 770-102 au fost transferați în studiul 770-105, 67 în grupul cu placebo/ivacaftor și 77 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor. Patruzeci și opt (48) pacienți din studiul 770-103 au fost transferați în studiul 770-105, 22 în grupul cu placebo/ivacaftor și 26 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor.

Tabelul 9 arată rezultatele modificării medii (DS) absolute a valorii procentuale anticipate a FEV₁ pentru ambele grupuri de pacienți. Pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor, valoarea procentuală anticipată inițială a FEV₁ este aceea din cadrul studiului 770-105, în timp ce pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor valoarea inițială este aceea din cadrul studiilor 770-102 și 770-103.

Tabelul 9. Efectul ivacaftorului asupra valorii procentuale anticipate a FEV₁ în cadrul studiului 770-105

Studiul și grupul de tratament inițial	Durata tratamentului cu ivacaftor (săptămâni)	Modificarea absolută a valorii procentuale anticipate a FEV ₁ comparativ cu valoarea anticipată inițială (puncte procentuale)	
		N	Medie (DS)
Studiul 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)
Studiul 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)

* Tratamentul a avut loc în timpul studiului de fază 3, în regim orb, controlat, cu durata de 48 de săptămâni.

[†] Modificare față de valoarea inițială din cadrul studiului anterior, după 48 de săptămâni de tratament cu placebo.

Atunci când modificarea medie (DS) absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ a fost comparată cu valoarea inițială din cadrul studiului 770-105, pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor (n=72) care au fost transferați din studiul 770-102, modificarea medie (DS) absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ a fost de 0,0% (9,05), în timp ce pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor (n=25) care au fost transferați din studiul 770-103, această valoare a fost de 0,6% (9,1). Aceasta indică faptul că pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor și-au menținut îmbunătățirea observată în săptămâna 48 a studiului inițial (din ziua 0 până în săptămâna 48), în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV₁, până în săptămâna 144. Nu au existat îmbunătățiri suplimentare în cadrul studiului 770-105 (din săptămâna 48 până în săptămâna 144).

Pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor în cadrul studiului 770-102, rata anualizată a exacerbărilor pulmonare a fost mai mare în studiul inițial, când pacienților li s-a administrat placebo (1,34 evenimente/an), decât în timpul studiului 770-105 ulterior, când pacienții au trecut la tratament cu ivacaftor (0,48 evenimente/an din ziua 1 până în săptămâna 48 și 0,67 evenimente/an din săptămâna 48 până în săptămâna 96). Pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor în cadrul studiului 770-102, rata anualizată a exacerbărilor pulmonare a fost de 0,57 evenimente/an din ziua 1 până în săptămâna 48, când pacienților li s-a administrat ivacaftor. Atunci când aceștia au fost transferați în studiul 770-105, rata anualizată a exacerbărilor pulmonare a fost de 0,91 evenimente/an din ziua 1 până în săptămâna 48 și de 0,77 evenimente/an din săptămâna 48 până în săptămâna 96.

Pentru pacienții care au fost transferați din studiul 770-103, numărul de evenimente a fost în general scăzut.

Studiul 770-110: studiu efectuat la pacienți cu FC care prezintă o mutație R117H a genei CFTR

Studiul 770-110 a evaluat 69 pacienți cu vârsta de 6 ani sau peste; 53 (76,8%) dintre pacienți prezentau o mutație *F508del* pe a doua alelă. Varianta poli-T confirmată a *R117H* a fost *5T* la 38 pacienți și *7T* la 16 pacienți. La momentul inițial, valoarea medie anticipată a FEV₁ a fost de 73% (interval: 32,5% până la 105,5%), iar vârsta medie a fost de 31 ani (interval: 6 ani până la 68 ani). Modificarea medie absolută de la momentul inițial până în săptămâna 24 a valorii procentuale anticipate a FEV₁ (criteriul de eficacitate primară) a fost de 2,57 puncte procentuale în grupul cu ivacaftor și 0,46 puncte procentuale în grupul cu placebo. Diferența de tratament estimată pentru ivacaftor comparativ cu placebo a fost de 2,1 puncte procentuale (ÎI 95% -1,1; 5,4).

O analiză preplanificată de subgrup a fost efectuată la pacienții cu vârsta de 18 ani și peste (26 pacienți la care s-a administrat placebo și 24 de pacienți tratați cu ivacaftor). Tratamentul cu ivacaftor a determinat o modificare medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ până în săptămâna 24 de 4,5 puncte procentuale în grupul cu ivacaftor comparativ cu -0,46 puncte procentuale în grupul cu placebo. Diferența de tratament estimată pentru ivacaftor comparativ cu placebo a fost de 5,0 puncte procentuale (ÎI 95%: -1,1; 8,8).

Într-o analiză de subgrup la pacienții cu o variantă genetică *R117H-5T* confirmată, diferența dintre modificarea medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 între ivacaftor și placebo a fost de 5,3% (ÎI 95% 1,3; 9,3). La pacienții cu o variantă genetică *R117H-7T* confirmată, diferența de tratament între ivacaftor și placebo a fost de 0,2% (ÎI 95%: -8,1; 8,5).

Pentru variabilele de eficacitate secundare, nu s-a observat nicio diferență de tratament pentru ivacaftor comparativ cu placebo în ceea ce privește modificarea medie a IMC de la momentul inițial la săptămâna 24 sau momentul primei exacerbări pulmonare. Diferențele între tratamente au fost observate în ceea ce privește modificarea absolută a scorului la domeniul respirator al evaluării CFQ-R până în săptămâna 24 (diferența de tratament pentru ivacaftor comparativ cu placebo a fost de 8,4 [ÎI 95%: 2,2; 14,6] puncte) și modificarea medie a concentrației de clorură în transpirație de la momentul inițial (vezi Efecte farmacodinamice).

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor sau cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Eficacitatea și siguranța ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor la pacienți cu FC cu vârsta de 12 ani și peste a fost evaluată în două studii clinice: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la 504 pacienți care erau homozigoți pentru mutația *F508del* (studiul 661-106); și un studiu de tranziție, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo și cu ivacaftor, cu 2 perioade și 3 tratamente, cu durata de 8 săptămâni, efectuat la 244 pacienți care erau heterozigoți pentru mutația *F508del* și aveau o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală (studiul 661-108). Siguranța și eficacitatea pe termen lung a schemei terapeutice combinate a fost, de asemenea, evaluată la ambele grupe de pacienți într-un

studiu de extensie pe termen lung în regim deschis, de tranziție, cu durata de 96 săptămâni (studiul 661-110). Pentru date suplimentare, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tezacaftor/ivacaftor.

Eficacitatea și siguranța ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste a fost evaluată în trei studii de fază 3, cu protocol randomizat, de tip dublu-orb, controlate cu placebo (pacienții erau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație cu funcție minimă pe a doua alelă, n=403) și studii cu control activ (pacienții erau homozigoți pentru mutația *F508del*, n=107 sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație de sincronizare sau cu activitate reziduală a CFTR pe a doua alelă, n=258), cu durata de 24 (studiul 445-102), 4 (studiul 445-103) și respectiv 8 săptămâni (studiul 445-104). Pacienții din toate studiile au fost eligibili pentru a intra în studiile de extensie pe termen lung, cu tranziție, în regim deschis (studiul 445-105 sau 445-110). Pentru date suplimentare, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Eficacitatea și siguranța ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu mutații CFTR non-*F508del* responsive la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a fost demonstrată într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (n = 307) și în cadrul unui studiu observațional retrospectiv (CFD-016; n = 422) al rezultatelor clinice din practica reală.

Copii și adolescenți

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor

Eficacitatea și siguranța la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani (vârsta medie 8,6 ani) a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 3, dublu-orb, cu durata de 8 săptămâni (studiul 661-115), efectuat la 67 pacienți care au fost randomizați în raport 4:1 fie pentru a li se administra ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor, fie la un grup în regim orb. Patruzeci și doi de pacienți erau homozigoți pentru mutația *F508del* (F/F) și 12 erau heterozigoți pentru mutația *F508del* și aveau o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală (F/RF). Pacienții au fost eligibili pentru a participa la un studiu de tranziție, în regim deschis, cu durata de 96 săptămâni (studiul 661-116 partea A). Pentru date suplimentare, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tezacaftor/ivacaftor.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Farmacocinetica și siguranța la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani (n = 66) și la cei cu vârsta de la 2 la mai puțin de 6 ani (n = 75) care aveau cel puțin o mutație *F508del* au fost evaluate în cadrul a două studii deschise, cu durata de 24 săptămâni (studiul 445-106 și studiul 445-116). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru informații suplimentare.

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kalydeco la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în fibroza chistică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ivacaftorului este similară la voluntarii adulți sănătoși și la pacienții cu FC.

După administrarea orală a unei doze unice de 150 mg la voluntarii sănătoși care au consumat alimente, valorile medii ($\pm$ DS) pentru ASC și C_{max} au fost de 10,60 (5,26) μ g·oră/ml și respectiv de 0,768 (0,233) μ g/ml. La fiecare interval de dozare de 12 ore, concentrațiile plasmatice ale ivacaftorului la starea de echilibru au fost atinse după 3 până la 5 zile, cu un raport de acumulare cuprins între 2,2 și 2,9.

Absorbție

În urma administrării unor doze repetate de ivacaftor pe cale orală, expunerea la ivacaftor a crescut în general odată cu creșterea dozei de la 25 mg la intervale de 12 ore, la 450 mg la intervale de 12 ore. Când se administrează împreună cu alimente cu conținut lipidic, expunerea la ivacaftor a crescut de aproximativ 2,5 – 4 ori. Când se administrează concomitent cu tezacaftor și elexacaftor, creșterea valorii ASC a fost similară (de aproximativ 3 ori, respectiv de 2,5 până la 4 ori). Prin urmare, ivacaftorul, administrat în monoterapie sau într-o schemă terapeutică cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, trebuie administrat cu alimente cu conținut lipidic. În condițiile consumului de alimente, valoarea mediană (intervalul de valori) pentru t_{max} este de aproximativ 4,0 (3,0; 6,0) ore.

Ivacaftor sub formă de granule (2 plicuri a câte 75 mg) a avut o biodisponibilitate similară cu cea a ivacaftor 150 mg sub formă de comprimate atunci când au fost administrate cu alimente cu conținut lipidic la subiecți adulți sănătoși. Raportul mediilor geometrice calculate prin metoda celor mai mici pătrate (Î 90%) pentru granule față de comprimate a fost de 0,951 (0,839, 1,08) pentru $ASC_{0-\infty}$ și de 0,918 (0,750, 1,12) pentru C_{max} . Efectul alimentelor asupra absorbției ivacaftorului este similar în cazul ambelor forme farmaceutice, adică comprimate și granule.

Distribuție

Ivacaftorul este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în principal de alfa-1 glicoproteina acidă și de albumină. Ivacaftorul nu se leagă de eritrocitele umane. După administrarea orală a unei doze de ivacaftor 150 mg la intervale de 12 ore, timp de 7 zile, la voluntari sănătoși, în condiții de consum de alimente, valoarea medie ($\pm DS$) a volumului aparent de distribuție a fost de 353 l (122).

Metabolizare

Ivacaftorul este metabolizat intens la om. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că ivacaftorul este metabolizat în principal de către CYP3A. M1 și M6 sunt cei doi metaboliți principali ai ivacaftorului la om. M1 posedă aproximativ o șesime din potența ivacaftorului și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M6 posedă mai puțin de o cincizecime din potența ivacaftorului și nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

Efectul genotipului heterozigot CYP3A4*22 asupra expunerii la ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor este consecvent cu efectul administrării concomitente al unui inhibitor slab al CYP3A4, care nu este relevant din punct de vedere clinic. Nu se consideră necesară ajustarea dozei pentru ivacaftor, tezacaftor sau elexacaftor. Efectul la pacienții cu genotipul homozigot CYP3A4*22 se anticipează a fi mai puternic. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date pentru acești pacienți.

Eliminare

După administrarea orală la voluntari sănătoși, cea mai mare parte a ivacaftorului (87,8%) a fost eliminată prin materii fecale, în urma transformării metabolice. Metaboliții principali M1 și M6 au reprezentat aproximativ 65% din doza totală eliminată, cu 22% sub formă de M1 și 43% sub formă de M6. Excreția urinară a ivacaftorului sub formă de compus inițial nemodificat a fost neglijabilă. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent prin eliminare a fost de aproximativ 12 ore în urma administrării unei doze unice în condiții de consum de alimente. Clearance-ul aparent (Cl/F) al ivacaftorului a fost similar pentru subiecții sănătoși și pentru pacienții cu FC. Valoarea medie ($\pm DS$) a Cl/F pentru o doză unică de 150 mg a fost de 17,3 (8,4) l/oră la subiecții sănătoși.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica ivacaftorului este în general liniară în raport cu timpul sau cu intervale de doze cuprinse între 25 mg și 250 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

După o doză unică de 150 mg de ivacaftor, subiecții adulți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B, scor 7 - 9) au prezentat valori similare ale $C_{\max}$ a ivacaftorului (medie [$\pm$ DS] de 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), dar o creștere de aproximativ 2 ori a $ASC_{0-\infty}$ a ivacaftorului (medie [$\pm$ DS] de 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$), comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Simulările pentru anticiparea expunerii la ivacaftor la starea de echilibru au arătat că prin reducerea dozei de la 150 mg, la intervale de 12 ore, la 150 mg o dată pe zi, adulții cu insuficiență hepatică moderată prezintă valori ale $C_{\min}$ la starea de echilibru comparabile cu cele obținute după administrarea unei doze de 150 mg la intervale de 12 ore la adulții care nu prezintă insuficiență hepatică.

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B, scor 7 - 9), ASC a ivacaftorului a crescut cu aproximativ 50% după doze repetate, administrate timp de 10 zile, de tezacaftor și ivacaftor sau ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor.

Impactul insuficienței hepatice severe (Child-Pugh Clasa C, scor 10 - 15) asupra farmacocineticii ivacaftorului nu a fost studiat. Magnitudinea creșterii expunerii la acești pacienți nu este cunoscută, dar se anticipează ca aceasta să fie superioară celei observate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Pentru îndrumări cu privire la administrarea corespunzătoare și modificarea dozei, vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală. Într-un studiu farmacocinetic la om efectuat cu ivacaftor în monoterapie, a existat o eliminare minimă a ivacaftorului și metaboliților acestuia în urină (numai 6,6% din radioactivitatea totală a fost recuperată în urină). A existat o excreție urinară neglijabilă a ivacaftorului sub formă de compus inițial nemodificat (sub 0,01% după administrarea orală a unei doze unice de 500 mg).

Nu se recomandă ajustări ale dozei în cazul insuficienței renale ușoare și moderate. Se recomandă prudență când se administrează ivacaftor, la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Rasă

Rasa nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii ivacaftorului la pacienții aparținând rasei albe (n=379) și raselor non-albe (n=29), pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Sex

Parametrii farmacocinetici ai ivacaftorului sunt similari între bărbați și femei.

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu ivacaftor nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste pentru a se stabili dacă parametrii farmacocinetici sunt sau nu similari cu cei observați la adulții mai tineri.

Parametrii farmacocinetici ai ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu tezacaftor la pacienții vârstnici (65-72 ani) sunt comparabili cu cei de la adulții tineri.

Copii și adolescenți

Expunerea la ivacaftor anticipată pe baza concentrațiilor plasmatice de ivacaftor observate în cadrul studiilor clinice de fază 2 și 3, așa cum a fost determinată folosind analiza compartimentală, este prezentată în funcție de grupe de vârstă în Tabelul 10.

Tabelul 10. Media (DS) expunerii la ivacaftor pe grupe de vârstă

Grupă de vârstă	Doză	C _{min, ss} (ng/ml)	ASC _{τ, ss} (ng·oră/ml)
între 1 lună și sub 2 luni (≥ 3 kg)*	13,4 mg o dată la 24 ore	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
între 2 luni și sub 4 luni (≥ 3 kg)*	13,4 mg o dată la 12 ore	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
între 4 luni și sub 6 luni (≥ 5 kg)*	25 mg o dată la 12 ore	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
între 6 luni și sub 12 luni (între ≥5 kg și < 7 kg) [‡]	25 mg o dată la 12 ore	0,336	5,41
între 6 luni și sub 12 luni (între 7 kg și < 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
între 12 luni și sub 24 luni (între 7 kg și < 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
între 12 luni și sub 24 luni (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
între 2 ani și 5 ani (< 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
între 2 ani și 5 ani (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	0,629 (0,296)	11,300 (3,82)
între 6 ani și 11 ani [§] (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
între 6 ani și 11 ani [†] (≥ 25 kg)	150 mg o dată la 12 ore	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
între 12 ani și 17 ani	150 mg o dată la 12 ore	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Adulți (≥ 18 ani)	150 mg o dată la 12 ore	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacienții cu vârste cuprinse între 1 lună și sub 6 luni au avut o vârstă gestațională ≥37 săptămâni.

[†] Expunerile pentru vârste cuprinse între 1 lună și sub 4 luni sunt previziuni bazate pe simulări ale modelului PK pe bază fiziologică ce încorporează date din grupa de vârstă respectivă.

[‡] Valori bazate pe date de la un singur pacient; abaterea standard nu este raportată.

[§] Expunerile la cei cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani sunt previziuni bazate pe simulări din modelul PK populațional care utilizează date obținute pentru acest grup de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Sarcina și fertilitatea

Ivacaftorul a fost asociat cu reduceri ușoare ale greutății veziculelor seminale, o scădere a indicelui global de fertilitate și a numărului de sarcini la femele împerecheate cu masculi tratați, și cu reduceri semnificative ale numărului de corpi galbeni și de locuri de implantare, cu reduceri ulterioare ale numărului mediu de pui și ale numărului mediu de embrioni viabili per ciclu gestațional la femelele tratate. Valoarea dozei la care nu se observă efecte adverse (NOAEL) pentru parametrii de fertilitate indică valori de expunere de aproximativ 4 ori mai mare decât expunerea sistemică la ivacaftor și metabolizii acestuia în condițiile administrării ivacaftorului în monoterapie la oamenii adulți, la doza

maximă recomandată la om (DMRO). La femelele de șobolan și iepure gestante s-a observat transferul placentar al ivacaftorului.

Dezvoltarea peri- și post-natală

Ivacaftorul a redus indicii de supraviețuire și lactație și a cauzat reducerea greutatei corporale a puilor. NOAEL pentru viabilitatea și creșterea puilor indică valori de expunere de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea sistemică la ivacaftor și metaboliții acestuia în condițiile administrării ivacaftorului în monoterapie la oamenii adulți, la DMRO.

Studii la animale tinere

S-au observat manifestări de cataractă la șobolanii tineri la care medicamentul a fost administrat din ziua 7 până în ziua 35 după naștere, la valori ale expunerii de 0,22 ori mai mari față de DMRO, pe baza expunerii sistemice a ivacaftorului și metaboliților acestuia în condițiile administrării ivacaftorului în monoterapie. Aceste manifestări nu s-au observat la feteșii ale căror mame au fost tratate cu ivacaftor în perioada de gestație din zilele 7 până la 17, la puii de șobolan expuși la ivacaftor prin ingestia de lapte din ziua 20 după naștere, la șobolanii cu vârsta de 7 săptămâni și nici la câinii cu vârsta cuprinsă între 3,5 și 5 luni tratați cu ivacaftor. Nu se cunoaște relevanța potențială a acestor aspecte la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Hipromeloză acetat succinat
Croscarmeloză sodică
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (PEG 3350)
Talc
Indigotină (E132)
Ceară Carnauba

Cerneală de tipărire

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol (E1520)
Soluție de amoniac concentrată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister termoformat (din policlorotrifluoroetilenă [PCTFE]/folie de aluminiu) sau flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sigiliu de închidere din polipropilenă cu protecție pentru copii și folie izotermică și desicant (sită moleculară).

Kalydeco 75 mg comprimate filmate

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- Ambalaj cu blister tip card conținând 28 comprimate filmate

Kalydeco 150 mg comprimate filmate

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- Ambalaj cu blister tip card conținând 28 comprimate filmate
- Ambalaj cu blistere conținând 56 comprimate filmate
- Flacon conținând 56 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/001

EU/1/12/782/002

EU/1/12/782/005

EU/1/12/782/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 iulie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kalydeco 13,4 mg granule în plic
Kalydeco 25 mg granule în plic
Kalydeco 50 mg granule în plic
Kalydeco 59,5 mg granule în plic
Kalydeco 75 mg granule în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Kalydeco 13,4 mg granule în plic

Fiecare plic conține ivacaftor 13,4 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare plic conține lactoză monohidrat 19,7 mg.

Kalydeco 25 mg granule în plic

Fiecare plic conține ivacaftor (ivacaftorum) 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare plic conține lactoză monohidrat 36,6 mg.

Kalydeco 50 mg granule în plic

Fiecare plic conține ivacaftor (ivacaftorum) 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare plic conține lactoză monohidrat 73,2 mg.

Kalydeco 59,5 mg granule în plic

Fiecare plic conține ivacaftor (ivacaftorum) 59,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare plic conține lactoză monohidrat 87,3 mg.

Kalydeco 75 mg granule în plic

Fiecare plic conține ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare plic conține lactoză monohidrat 109,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule în plic (granule)

Granule de culoare albă până la albicioasă, cu un diametru de aproximativ 2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kalydeco granule este indicat:

- În monoterapie, pentru tratamentul sugarilor cu vârsta de cel puțin 1 lună, copiilor mici și copiilor cu greutatea cuprinsă între 3 kg și sub 25 kg cu fibroză chistică (FC), care au o mutație *R117H* a genei *CFTR* sau prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (clasa III) la nivelul genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (*CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* sau *S549R* (vezi pct. 4.4 și 5.1).
- În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei *CFTR* (vezi pct. 4.2 și 5.1)

4.2 Doze și mod de administrare

Kalydeco trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul fibrozei chistice. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența unei mutații indicate în cel puțin o alelă a genei *CFTR* (vezi pct. 4.1). Faza variantei poli-T identificate cu mutația *R117H* trebuie determinată în conformitate cu recomandările clinice locale.

Kalydeco în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Există un număr limitat de pacienți care prezintă mutații care nu sunt enumerate în Tabelul 6 și care pot răspunde la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX). În aceste cazuri, ivacaftor (IVA) în asociere cu IVA/TEZ/ELX poate fi luat în considerare atunci când medicul consideră că beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale și sub supraveghere medicală atentă. Sunt excluși pacienții cu două mutații de clasă I (nule) (mutații despre care se cunoaște că nu produc proteina CFTR), întrucât nu se așteaptă ca aceștia să răspundă la terapia modulatorie (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

Recomandările privind administrarea dozelor sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Doze recomandate pentru pacienții

Vârstă	Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Ivacaftor în monoterapie			
între 1 lună și sub 2 luni	≥ 3 kg	Un plic de ivacaftor 13,4 mg granule	Fără doza de seară
între 2 luni și sub 4 luni	≥ 3 kg	Un plic de ivacaftor 13,4 mg granule	Un plic de ivacaftor 13,4 mg granule
între 4 luni și sub 6 luni	≥ 5 kg	Un plic de ivacaftor 25 mg granule	Un plic de ivacaftor 25 mg granule
6 luni și peste	≥ 5 kg și < 7 kg	Un plic de ivacaftor 25 mg granule	Un plic de ivacaftor 25 mg granule
	≥ 7 kg și < 14 kg	Un plic de ivacaftor 50 mg granule	Un plic de ivacaftor 50 mg granule
	≥ 14 kg și < 25 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg granule	Un plic de ivacaftor 75 mg granule

Vârstă	Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Ivacaftor în monoterapie			
	≥ 25 kg	Vezi RCP pentru Kalydeco comprimate pentru detalii suplimentare	
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor			
între 2 ani și mai puțin de 6 ani	10 kg și < 14 kg	Un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule	Un plic de ivacaftor 59,5 mg granule
	≥ 14 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule	Un plic de ivacaftor 75 mg granule

Doza de dimineață și de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore cu alimente cu conținut lipidic (vezi Mod de administrare).

Doză omisă

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau doza de seară omisă, pacientul trebuie sfătuit să ia doza cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora programată în mod obișnuit. Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la ora la care este administrată de obicei doza, pacientul trebuie sfătuit să aștepte până la următoarea doză programată.

Pacienții cărora li se administrează Kalydeco în cadrul unei scheme terapeutice combinate trebuie sfătuiți să nu ia mai mult de o doză din oricare dintre medicamente în același timp.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A

În timpul administrării concomitente cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A, doza de ivacaftor trebuie ajustată așa cum se detaliază în Tabelul 2 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tabelul 2: Recomandări de scheme terapeutice pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A

Vârstă/Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A*
Ivacaftor în monoterapie		
între 1 lună și mai puțin de 6 luni	Administrarea nu este recomandată	Administrarea nu este recomandată
6 luni și peste, ≥ 5 kg și < 7 kg	Un plic de ivacaftor 25 mg granule o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Un plic de ivacaftor 25 mg granule de două ori pe săptămână. Fără doza de seară de ivacaftor.
6 luni și peste, ≥ 7 kg și < 14 kg	Un plic de ivacaftor 50 mg granule o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Un plic de ivacaftor 50 mg granule de două ori pe săptămână. Fără doza de seară de ivacaftor.
6 luni și peste, ≥ 14 kg și < 25 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg granule o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Un plic de ivacaftor 75 mg granule de două ori pe săptămână. Fără doza de seară de ivacaftor.

Vârstă/Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A*
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 2 ani și mai puțin de 6 ani, < 14 kg	Alternează în fiecare zi: - Un plic de dimineață de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule în prima zi - Un plic de dimineață de ivacaftor 59,5 mg granule în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
între 2 ani și mai puțin de 6 ani, ≥ 14 kg	Alternează în fiecare zi: - Un plic de dimineață de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule în prima zi - Un plic de dimineață ivacaftor 75 mg granule în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste cu insuficiență hepatică ușoară (clasificare Child-Pugh Clasa A). Tratamentul cu ivacaftor nu este recomandat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 6 luni cu orice grad de insuficiență hepatică.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C), doza de ivacaftor trebuie ajustată așa cum se detaliază în Tabelul 3 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tabelul 3: Recomandări de scheme terapeutice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Vârstă/Greutate	Moderată (Child-Pugh Clasa B)	Severă (Child-Pugh Clasa C)
Ivacaftor în monoterapie		
între 1 lună și mai puțin de 6 luni	Administrarea nu este recomandată	Administrarea nu este recomandată
6 luni și peste, ≥ 5 kg și < 7 kg	Un plic de ivacaftor 25 mg granule o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un plic de ivacaftor 25 mg granule o dată la două zile, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.

Vârstă/Greutate	Moderată (Child-Pugh Clasa B)	Severă (Child-Pugh Clasa C)
6 luni și peste, ≥ 7 kg și < 14 kg	Un plic de ivacaftor 50 mg granule o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un plic de ivacaftor 50 mg granule o dată la două zile, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.
6 luni și peste, ≥ 14 kg și < 25 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg granule o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un plic de ivacaftor 75 mg granule o dată la două zile, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor.
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 2 ani și mai puțin de 6 ani, 10 kg și < 14 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: • Zilele 1-3: un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule în fiecare zi • Ziua 4: fără doză • Zilele 5-6: un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule în fiecare zi • Ziua 7: fără doză Repetăți programul de administrare a dozelor de mai sus în fiecare săptămână. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.

Vârstă/Greutate	Moderată (Child-Pugh Clasa B)	Severă (Child-Pugh Clasa C)
între 2 ani și mai puțin de 6 ani, ≥ 14 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: • Zilele 1-3: un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule în fiecare zi • Ziua 4: fără doză • Zilele 5-6: un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule în fiecare zi • Ziua 7: fără doză Repetăți programul de administrare a dozelor de mai sus în fiecare săptămână. Fără doză de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ivacaftorului în monoterapie nu au fost stabilite la copiii cu vârsta sub 1 lună sau la copiii cu vârsta sub 6 luni născuți prematur (vârsta gestațională sub 37 săptămâni), nici în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu sunt disponibile date.

Datele de la pacienții cu vârsta sub 6 ani cu o mutație *R117H* a genei *CFTR* sunt limitate. Datele disponibile de la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Fiecare plic este numai pentru unică folosință.

Fiecare plic de granule trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichid adecvate vârstei și trebuie consumat integral, imediat. Alimentele sau lichidul trebuie să fie la sau sub temperatura camerei. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul s-a arătat a fi stabil timp de o oră și, prin urmare, trebuie ingerat în această perioadă. Imediat înainte sau imediat după administrarea dozei trebuie consumată o masă sau o gustare cu conținut lipidic.

Pe parcursul tratamentului trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În studiile 770-102, 770-103, 770-111 și 770-108 au fost incluși numai pacienți cu FC care prezentau o mutație de sincronizare (clasa III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* sau *S549R* sau o mutație *G970R* în cel puțin o alelă a genei *CFTR* (vezi pct. 5.1).

S-au relevat mai puține dovezi ale unui efect pozitiv al ivacaftorului la pacienții cu o mutație R117H-7T asociată cu o boală mai puțin severă din studiul 770-110 (vezi pct. 5.1).

În cadrul studiului 770-111, au fost incluși patru pacienți care prezentau mutația *G970R*. La trei dintre cei patru pacienți, modificarea în ceea ce privește testul pentru concentrația de clorură în transpirație a fost de < 5 mmol/l, iar la acest grup nu s-a demonstrat o îmbunătățire relevantă din punct de vedere clinic în ceea ce privește FEV_1 după 8 săptămâni de tratament. Eficacitatea clinică la pacienții cu mutația *G970R* la nivelul genei *CFTR* nu a putut fi stabilită (vezi pct. 5.1)

Rezultatele privind eficacitatea, provenite dintr-un studiu de fază 2, efectuat la pacienți cu FC homozigoți pentru mutația F508del la nivelul genei *CFTR* nu au arătat diferențe semnificative statistice ale valorilor FEV_1 pe parcursul tratamentului de 16 săptămâni cu ivacaftor, comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1). Prin urmare, nu se recomandă administrarea ivacaftorului în monoterapie la acești pacienți.

Valori serice crescute ale transaminazelor și afectare hepatică

La un pacient cu ciroză și hipertensiune portală, a fost raportată insuficiență hepatică ce a dus la transplant în timpul administrării de ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală hepatică avansată preexistentă (de exemplu, ciroză, hipertensiune portală) și numai în cazul în care se așteaptă ca beneficiile să depășească riscurile. În cazul utilizării la acești pacienți, se impune monitorizarea atentă după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Creșterile moderate ale valorilor serice ale transaminazelor (alanin transaminaza [ALT] sau aspartat transaminaza [AST]) sunt comune la pacienții cu FC. Au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la unii pacienți tratați cu ivacaftor în monoterapie și în cadrul schemelor terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. La pacienții care utilizează ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, aceste creșteri au fost uneori asociate cu creșteri concomitente ale bilirubinei totale. Prin urmare, evaluările transaminazelor (ALT și AST) și ale bilirubinei totale sunt recomandate tuturor pacienților înaintea începerii tratamentului cu ivacaftor, la intervale de 3 luni pe parcursul primului an de tratament și ulterior anual. Pentru toți pacienții cu antecedente de boală hepatică sau creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă a testelor funcționale hepatice. În eventualitatea unei creșteri semnificative a valorilor serice ale transaminazelor (de exemplu, pacienți cu ALT sau AST $> 5 \times$ limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST $> 3 \times$ LSN cu bilirubină $> 2 \times$ LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor valorilor serice ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare beneficiile și riscurile reluării tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Administrarea ivacaftorului în monoterapie nu este recomandată la pacienții cu vârstă cuprinsă între 1 lună și mai puțin de 6 luni cu orice grad de insuficiență hepatică. Administrarea ivacaftorului în monoterapie nu este recomandată la pacienții cu vârstă de 6 luni și peste, cu o greutate mai mică de 25 kg, cu insuficiență hepatică severă, decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2 și pct. 4.8 și 5.2).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, nu se recomandă administrarea de ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Tratamentul trebuie avut în vedere numai dacă există o nevoie medicală clară și beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, acesta trebuie administrat cu prudență la o doză redusă (vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2 și pct. 4.8 și 5.2).

Depresie

Au fost raportate cazuri de depresie (inclusiv ideeație suicidară și tentativă de suicid) la pacienții tratați cu ivacaftor, în principal într-o schemă terapeutică în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor, apărute de obicei în termen de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau oprirea tratamentului. Pacienții (și îngrijitorii) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, a gândurilor suicidare sau a schimbărilor neobișnuite de comportament și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

Insuficiență renală

Se recomandă prudență când se administrează ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Mutații care probabil nu răspund la terapia modulatorie

Nu este de așteptat să răspundă la terapia modulatorie CFTR pacienții cu un genotip constând în două mutații *CFTR*, despre care se știe că nu produc proteină CFTR (adică, două mutații de clasă I).

Studii clinice de comparație a ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor cu tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor

Nu a fost efectuat niciun studiu clinic de comparație directă a ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor cu tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor la pacienții care nu prezintă variante *F508del*.

Pacienți după un transplant de organ

Nu s-a studiat administrarea ivacaftorului la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată. Vezi pct. 4.5 pentru interacțiunile cu ciclosporină sau tacrolimus.

Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

Incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie în cazul administrării ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor a fost mai mare la femei decât la bărbați, în special la femeile care luau contraceptive hormonale. Nu poate fi exclus un rol al contraceptivelor hormonale în apariția erupției cutanate tranzitorii. La pacientele care iau contraceptive hormonale și manifestă erupție cutanată tranzitorie, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor și concomitent cu contraceptive hormonale. După rezolvarea erupției cutanate tranzitorii, trebuie să se ia în considerare dacă reluarea tratamentului cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor, fără contraceptive hormonale, este adecvată. Dacă nu reapare erupția cutanată tranzitorie, reluarea contraceptivelor hormonale poate fi avută în vedere (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni cu medicamente

Inductori ai CYP3A

Expunerea la ivacaftor scade semnificativ prin administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A, ducând la o potențială scădere a eficacității ivacaftorului; prin urmare, administrarea concomitentă a ivacaftorului cu inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai CYP3A

Expunerea la ivacaftor crește prin administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A. Doza de ivacaftor trebuie ajustată atunci când acesta se administrează concomitent cu

inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi în Tabelul 2 la pct. 4.2 și pct. 4.5). Tratamentul cu ivacaftor în monoterapie nu este recomandat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 6 luni, cărora li se administrează inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A.

Copii și adolescenți

S-au raportat cazuri de opacitate necongenitală a cristalinului/cataractă, fără impact asupra vederii, la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu ivacaftor și scheme care conțineau ivacaftor. Cu toate că în unele cazuri au fost prezenți alți factori de risc (cum sunt utilizarea de corticosteroizi și expunerea la radiații), nu poate fi exclus un risc posibil atribuit tratamentului cu ivacaftor. Se recomandă efectuarea unor examene oftalmologice la momentul inițial și în perioada de urmărire la pacienții copii și adolescenți la care se începe tratamentul cu ivacaftor (vezi pct. 5.3).

Excipienți cu efect cunoscut

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ivacaftorul este un substrat al CYP3A4 și CYP3A5. Este un inhibitor slab al CYP3A și glicoproteina P (P-gp) și un inhibitor potențial al CYP2C9. Studiile *in vitro* au arătat că ivacaftorul nu este un substrat al P-gp.

Medicamente care afectează farmacocinetica ivacaftorului

Inductori ai CYP3A

Administrarea concomitentă a ivacaftorului cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a scăzut expunerea la ivacaftor (ASC) cu 89% și a scăzut expunerea la hidroximetil-ivacaftor (M1) în măsură mai mică decât la ivacaftor. Nu se recomandă administrarea concomitentă a ivacaftorului cu inductori puternici ai CYP3A, cum sunt rifampicina, rifabutina, fenobarbitalul, carbamazepina, fenitoina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.4).

Nu se recomandă ajustarea dozei la utilizarea concomitentă a ivacaftorului cu inductori moderați sau slabi ai CYP3A.

Inhibitori ai CYP3A

Ivacaftorul este un substrat sensibil al CYP3A. Administrarea concomitentă cu ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut expunerea la ivacaftor (măsurată prin aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp [ASC]) de 8,5 ori și a crescut expunerea la M1 în măsură mai mică decât la ivacaftor. Administrarea concomitentă cu fluconazol, un inhibitor moderat al CYP3A, a crescut expunerea la ivacaftor de 3 ori și a crescut M1 într-o măsură mai mică decât ivacaftor. Se recomandă o reducere a dozei de ivacaftor în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A, cum ar fi ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină, precum și în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A, cum ar fi fluconazol, eritromicină și verapamil. Tratamentul cu ivacaftor în monoterapie nu

este recomandat atunci când este utilizat concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A la pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 6 luni (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a ivacaftorului cu suc de grepfrut, care conține una sau mai multe componente cu acțiune inhibitoare moderată asupra CYP3A, poate crește expunerea la ivacaftor. În timpul tratamentului cu ivacaftor trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.2).

Posibilitatea ca ivacaftorul să interacționeze cu transportori

Studiile *in vitro* au arătat că ivacaftorul nu este un substrat al OATP1B1 sau OATP1B3. Ivacaftorul și metabolizii acestuia sunt substraturi ale BCRP *in vitro*. Ca urmare a permeabilității intrinseci crescute a acestuia și a probabilității scăzute de a fi eliminat intact, nu se anticipează că administrarea concomitentă a inhibitorilor BCRP va modifica expunerea la ivacaftor și M1-IVA, și nici că orice modificări posibile ale expunerii la M6-IVA vor fi relevante din punct de vedere clinic.

Ciprofloxacină

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină cu ivacaftor nu a afectat expunerea la ivacaftor. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a ivacaftorului cu ciprofloxacină.

Medicamente a căror acțiune este afectată de către ivacaftor

Administrarea de ivacaftor poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale CYP2C9 și/sau P-gp și/sau CYP3A, ceea ce poate crește sau prelungi efectul terapeutic și reacțiile adverse ale acestora.

Substraturi ale CYP2C9

Ivacaftorul poate inhiba CYP2C9. Prin urmare, se recomandă monitorizarea raportului normalizat internațional (INR) în timpul administrării concomitente a warfarinei cu ivacaftor (în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor). Alte medicamente a căror expunere poate fi crescută includ glimepiridă și glipizidă; aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență.

Digoxină și alte substraturi ale P-gp

Administrarea concomitentă cu digoxină, un substrat sensibil al P-gp, a crescut expunerea la digoxină de 1,3 ori, ceea ce confirmă efectul inhibitor slab al ivacaftorului asupra P-gp. Administrarea ivacaftorului poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale P-gp, ceea ce poate determina creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și reacțiilor adverse ale acestora. Se recomandă prudență și monitorizarea adecvată în cazul administrării concomitente cu digoxină sau alte substraturi P-gp cu indice terapeutic îngust, cum sunt ciclosporină, everolimus, sirolimus sau tacrolimus.

Substraturi ale CYP3A

Administrarea concomitentă împreună cu midazolamul (pe cale orală), un substrat sensibil al CYP3A, a crescut expunerea la midazolam de 1,5 ori, ceea ce confirmă efectul inhibitor slab al ivacaftorului asupra CYP3A. Nu este necesară ajustarea dozelor de substraturi CYP3A, cum sunt midazolam, alprazolam, diazepam sau triazolam, atunci când acestea se administrează concomitent cu ivacaftorul.

Contraceptive hormonale

Ivacaftorul a fost studiat împreună cu un contraceptiv oral pe bază de estrogen/progesteron și s-a constatat că nu prezintă un efect semnificativ asupra expunerii la contraceptivul oral. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ivacaftorului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinilor). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea ivacaftorului în timpul sarcinii.

Alăptarea

Date limitate evidențiază că ivacaftorul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ivacaftor având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul ivacaftorului asupra fertilității la om. Ivacaftorul a avut un efect asupra fertilității la șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ivacaftorul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ivacaftorul poate provoca amețeli (vezi pct. 4.8) și, prin urmare, pacienților care prezintă amețeli trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la ameliorarea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse prezentate de pacienții cu vârsta de 6 ani și peste sunt cefalee (23,9%), durere orofaringiană (22,0%), infecție a tractului respirator superior (22,0%), congestie nazală (20,2%), durere abdominală (15,6%), rinofaringită (14,7%), diaree (12,8%), amețelă (9,2%), erupție cutanată tranzitorie (12,8%) și prezența de bacterii în spută (12,8%). Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor au apărut la 12,8% dintre pacienții tratați cu ivacaftor față de 11,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani, cele mai frecvente reacții adverse au fost congestie nazală (26,5%), infecție a tractului respirator superior (23,5%), creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (14,7%), erupție cutanată tranzitorie (11,8%) și prezența de bacterii în spută (11,8%).

Reacțiile adverse grave au inclus durere abdominală (0,9%) și creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (1,8%) la pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor, în timp ce reacții adverse grave de erupție cutanată tranzitorie au fost raportate la 1,5% dintre pacienții cu vârsta de 12 ani și peste tratați cu o schemă combinată cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse observate cu ivacaftor în studiile clinice (controlate cu placebo și necontrolate), în care durata expunerii la ivacaftor s-a încadrat între 16 săptămâni și 144 săptămâni. Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoria de frecvență
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior	foarte frecvente
	Rinofaringită	foarte frecvente
	Gripă*	frecvente
	Rinită	frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie*	frecvente
Tulburări psihice	Depresie	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	foarte frecvente
	Amețeli	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară	frecvente
	Disconfort auricular	frecvente
	Tinitus	frecvente
	Hiperemie a membranei timpanului	frecvente
	Tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană	foarte frecvente
	Respirație anormală*	frecvente
	Rinoree*	frecvente
	Congestie nazală	foarte frecvente
	Congestie sinusală	frecvente
	Eritem faringian	frecvente
	Wheezing*	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	foarte frecvente
	Diaree	foarte frecvente
	Durere în partea superioară a abdomenului*	frecvente
	Flatulență*	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor	foarte frecvente
	Creșteri ale valorilor serice ale alanin-aminotransferazei*	foarte frecvente
	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei*	frecvente
	Afectare hepatică†	cu frecvență necunoscută
	Creșteri ale bilirubinei totale†	cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	foarte frecvente
	Acnee*	frecvente
	Prurit*	frecvente
	Formațiune mamară	frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoria de frecvență
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Inflație mamară	mai puțin frecvente
	Ginecomastie	mai puțin frecvente
	Afecțiuni ale mamelonului	mai puțin frecvente
	Durere de mamelon	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creștere a valorilor creatin-fosfokinazei sanguine*	frecvente
	Creștere a tensiunii arteriale*	mai puțin frecvente

* Reacție adversă și frecvență raportată în studiile clinice efectuate cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

† Raportare de afectare hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistentă. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

Pe parcursul studiilor clinice 770-102 și 770-103, controlate cu placebo, cu durata de 48 săptămâni, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de peste 8, de peste 5 sau de peste $3 \times \text{LSN}$ a fost de 3,7%, 3,7% și 8,3% la pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor și respectiv de 1,0%, 1,9% și 8,7% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Doi pacienți, unul din grupul cu placebo și unul din grupul tratat cu ivacaftor, au întrerupt permanent tratamentul din cauza valorilor serice crescute ale transaminazelor, în fiecare caz de peste $8 \times \text{LSN}$. Niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor nu a prezentat valori serice crescute ale transaminazelor de peste $3 \times \text{LSN}$ asociate cu valori crescute ale bilirubinei totale de peste $1,5 \times \text{LSN}$. La pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor, majoritatea cazurilor de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor de până la 5 ori LSN s-au remis fără întreruperea tratamentului. Administrarea dozelor de ivacaftor a fost întreruptă la majoritatea pacienților cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor de peste $5 \times \text{LSN}$. În toate cazurile în care administrarea dozelor a fost întreruptă din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor și reluată ulterior, administrarea de ivacaftor a putut fi reluată cu succes (vezi pct. 4.4).

Pe parcursul studiilor de fază 3, controlate cu placebo (cu durata de până la 24 săptămâni) privind tezacaftor/ivacaftor, ratele de incidență ale valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de > 8 , > 5 sau $> 3 \times \text{LSN}$ au fost de 0,2%, 1,0% și 3,4% la pacienții tratați cu tezacaftor/ivacaftor și respectiv de 0,4%, 1,0% și 3,4% la pacienții la care s-a administrat placebo. Un pacient (0,2%) aflat în tratament și 2 pacienți (0,4%) cărora li se administra placebo au încetat definitiv tratamentul din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor. Niciun pacient tratat cu tezacaftor/ivacaftor nu a prezentat valori serice crescute ale transaminazelor de $> 3 \times \text{LSN}$ asociate cu valori crescute ale bilirubinei totale de peste $> 2 \times \text{LSN}$.

Pe parcursul studiului de fază 3, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni privind ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, aceste cifre au fost de 1,5%, 2,5% și 7,9% la pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și de 1,0%, 1,5% și 5,5% la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența reacțiilor adverse de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor a fost de 10,9% la pacienții tratați cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și de 4,0% la pacienții la care s-a administrat placebo.

Au fost raportate cazuri de încetare a tratamentului cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor după punerea pe piață din cauza concentrațiilor crescute ale transaminazelor (vezi pct. 4.4).

Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

În studiul 445-102, incidența evenimentelor eruptive (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată pruriginoasă) a fost de 10,9% la pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și 6,5% la pacienții tratați cu placebo. Evenimentele eruptive au fost, în general, de severitate ușoară sau moderată. Incidența evenimentelor eruptive în funcție de sexul pacientului a fost de 5,8% la bărbați și 16,3% la femei la pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și de 4,8% la bărbați și 8,3% la femei la pacienții tratați cu placebo. La pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, incidența evenimentelor eruptive a fost de 20,5% la femeile care au luat contraceptive hormonale și 13,6% la femeile care nu au luat contraceptive hormonale (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale creatin-fosfokinazei

În studiul 445-102, incidența unor valori maxime ale creatin-fosfokinazei $> 5 \times$ limita superioară a normalului (LSN) de 10,4% în cazul pacienților tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și 5,0% în cazul pacienților tratați cu placebo. Valorile crescute observate în cazul creatin-fosfokinazei au fost, în general, tranzitorii și asimptomatice, iar multe au fost precedate de efortul fizic. Niciun pacient tratat cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor nu a întrerupt tratamentul din cauza valorilor crescute ale creatin-fosfokinazei.

Creștere a tensiunii arteriale

În studiul 445-102, creșterea maximă față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii a fost de 3,5 mmHg și respectiv 1,9 mmHg în cazul pacienților tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (valoare inițială: 113 mmHg sistolică și 69 mmHg diastolică) și 0,9 mmHg și respectiv 0,5 mmHg în cazul pacienților tratați cu placebo (valoare inițială: 114 mmHg sistolică și 70 mmHg diastolică).

Procentul pacienților care au avut tensiunea arterială sistolică > 140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică > 90 mmHg la cel puțin două determinări a fost de 5,0% și respectiv 3,0% în cazul pacienților tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comparativ cu 3,5% și respectiv 3,5% în cazul pacienților tratați cu placebo.

Copii și adolescenți

Ivacaftor în monoterapie

Siguranța pentru ivacaftor în monoterapie timp de 24 săptămâni a fost evaluată la 43 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 24 luni (dintre care 7 cu vârsta sub 4 luni), 34 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani, 61 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani și 94 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și sub 18 ani.

Profilul de siguranță este în general unitar la copii și adolescenți cu vârsta de 1 lună și peste și este în concordanță cu cel observat la pacienții adulți.

Ratele de incidență ale creșterilor valorilor serice ale transaminazelor (ALT sau AST) observate în studiile 770-103, 770-111 și 770-110 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani), studiul 770-108 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani), și studiul 770-124 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 24 luni) sunt descrise în Tabelul 5. În studiile controlate cu placebo, ratele de incidență ale creșterilor valorilor serice ale transaminazelor au fost similare între tratamentul cu ivacaftor (15,0%) și administrarea de placebo (14,6%). Creșterile maxime înregistrate ale valorilor testelor funcționale hepatice au fost în general mai mari la copii și adolescenți, comparativ cu pacienții mai vârstnici. În cadrul tuturor populațiilor, creșterile maxime înregistrate ale valorilor testelor funcționale hepatice au revenit la valorile inițiale în urma întreruperii administrării și, în aproape toate cazurile în care administrarea dozelor a fost întreruptă din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor și reluată ulterior, administrarea de ivacaftor a putut fi reluată cu succes (vezi pct. 4.4). S-au observat cazuri care sugerau reapariția modificărilor la reluarea terapiei.

În studiul 770-108, tratamentul cu ivacaftor a fost oprit definitiv la un pacient. În studiul 770-124, în cohorta de pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 luni, 1 pacient cu vârsta de 1 lună (14,3%) a prezentat valori ale transaminazelor pentru ALT > 8 × LSN și AST > 3 până la ≤ 5 × LSN, ceea ce a dus la oprirea tratamentului cu ivacaftor (vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică a valorilor serice crescute ale transaminazelor).

Tabelul 5: Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și < 12 ani tratați cu ivacaftor în monoterapie

	n	% de pacienți > 3 × LSN	% de pacienți > 5 × LSN	% de pacienți > 8 × LSN
între 6 ani și < 12 ani	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
între 2 ani și < 6 ani	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
între 12 luni și < 24 luni	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
între 1 lună și < 12 luni	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Ivacaftor într-un regim de asociere cu tezacaftor/ivacaftor

Siguranța tezacaftor/ivacaftor în asociere cu ivacaftor a fost evaluată la 124 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani. Doza de 100 mg tezacaftor / 150 mg ivacaftor și ivacaftor 150 mg nu a fost investigată în studii clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani, cu greutatea cuprinsă între 30 și < 40 kg.

Profilul de siguranță este, în general, consecvent în rândul copiilor și adolescenților și este, de asemenea, consecvent cu cel al pacienților adulți.

În timpul studiului deschis de fază 3, cu durata de 24 de săptămâni, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani (studiul 661-113 partea B, n = 70), incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 × LSN a fost 1,4%, 4,3% și respectiv 10,0%. Niciun pacient tratat cu tezacaftor/ivacaftor nu a prezentat o creștere a transaminazelor > 3 × LSN asociată cu o creștere a bilirubinei totale > 2 × LSN și nu a oprit tratamentul cu tezacaftor/ivacaftor din cauza creșterilor transaminazelor. Un pacient a întrerupt tratamentul din cauza transaminazelor crescute iar ulterior a reluat cu succes tratamentul cu tezacaftor/ivacaftor (vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică a valorilor serice crescute ale transaminazelor).

Ivacaftor într-un regim de asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Datele privind siguranța tratamentului cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor în asociere cu ivacaftor în studiile 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 și 445-124 au fost evaluate la 272 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani. Profilul de siguranță este, în general, consecvent la pacienții pediatrici și adulți.

În timpul studiului 445-106 la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani, incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 × LSN a fost de 0,0%, 1,5% și respectiv 10,6%. Niciun pacient tratat cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor nu a prezentat o creștere a transaminazelor > 3 × LSN asociată cu o creștere a bilirubinei totale > 2 × LSN și nu a oprit tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor (vezi pct. 4.4).

În timpul studiului 445-111 la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani, incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 × LSN a fost de 1,3%, 2,7% și respectiv 8,0%. Niciun pacient tratat cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor nu a prezentat o creștere a transaminazelor > 3 × LSN asociată cu o creștere a bilirubinei totale > 2 × LSN și nu a oprit tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor (vezi pct. 4.4).

Erupție cutanată tranzitorie

În timpul studiului 445-111 la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani, 15 (20,0%) subiecți au prezentat cel puțin 1 erupție cutanată tranzitorie, 4 (9,8%) femei și 11 (32,4%) bărbați.

Opacifiere a cristalinului

Un pacient a avut un eveniment advers de opacifiere a cristalinului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu este disponibil un antidot specific pentru supradozajul cu ivacaftor. Tratamentul supradozajului constă în măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale, teste funcționale hepatice și observarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care acționează asupra sistemului respirator, codul ATC: R07AX02

Mecanism de acțiune

Ivacaftor în monoterapie

Ivacaftorul este un medicament cu efect de potențare a proteinei CFTR; adică *in vitro*, ivacaftorul mărește sincronizarea canalelor CFTR pentru a crește transportul de clorură în mutațiile de sincronizare specificate (listate la pct. 4.1) care prezintă o probabilitate redusă de deschidere a canalelor comparativ cu CFTR normală. Ivacaftorul a potențat, de asemenea, probabilitatea de deschidere a canalului *R117H-CFTR*, care prezintă atât o probabilitate mică de deschidere a canalului (sincronizare), cât și o amplitudine redusă a curentului canalului (conductanță). Mutația *G970R* cauzează un defect de matisare, care determină valori mici până la absența proteinei CFTR la nivelul suprafeței celulare, ceea ce poate explica rezultatele observate la subiecții cu această mutație din cadrul studiului 770-111 (vezi Efecte farmacodinamice și Eficacitate și siguranță clinică).

Răspunsurile *in vitro* observate în experimentele „patch clamp” pe un singur canal, utilizând grefe de membrană provenite de la celule de rozătoare care prezentau forme mutante ale CFTR, nu corespund neapărat cu răspunsul farmacodinamic *in vivo* (de exemplu, concentrația de clorură în transpirație) sau cu beneficiul clinic. Mecanismul exact prin care ivacaftorul potențează activitatea de sincronizare a formelor normale și a unor forme mutante ale CFTR în acest sistem nu a fost complet elucidat.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Elexacaftor și tezacaftor sunt corectori CFTR care se leagă la diferite locuri pe proteina CFTR și au un efect aditiv în facilitarea procesării celulare și a transportului CFTR pentru a crește cantitatea de proteină CFTR care ajunge pe suprafața celulelor, în comparație cu oricare dintre molecule în monoterapie. Atunci când ivacaftor este administrat în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor,

efectul combinat este creșterea cantității și a funcției CFTR la suprafața celulelor, ceea ce duce la creșterea activității CFTR, măsurată prin transportul de clorură mediat de CFTR.

Analiza transportului clorurii mediat de CFTR pe celule tiroidiene Fischer de șobolan (FRT) care exprimă mutația CFTR

Răspunsul de transport al clorurii asociată mutației proteinei CFTR la ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor a fost măsurat în cadrul studiilor de electrofiziologie în cameră Ussing, folosind un set de linii celulare FRT transfectate cu mutații *CFTR* individuale. Ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor a crescut transportul clorurii în celulele FRT care exprimă mutații *CFTR* selectate.

Pragul de răspuns de transport al clorurii mediat de CFTR *in vitro* a fost desemnat drept creșterea netă cu cel puțin 10% din limita normală față de valoarea inițială, deoarece aceasta prezice sau se poate aștepta în mod rezonabil să prezică răspunsul clinic. Pentru mutațiile individuale, amplitudinea modificării nete față de valoarea inițială în ceea ce privește transportul clorurii mediat de CFTR *in vitro* nu este corelată cu amplitudinea răspunsului clinic.

În FC, prezența unei mutații *CFTR* responsive la ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor, pe baza datelor *in vitro* pe celule FRT, va duce probabil la un răspuns clinic.

Tabelul 6 enumeră mutațiile *CFTR* responsive la ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor. Apariția mutațiilor *CFTR* enumerate în acest tabel nu trebuie utilizată în locul unui diagnostic de fibroză chistică și nici ca unic factor determinant în scopul prescrierii.

Tabelul 6: Mutații CFTR identificate ca fiind responsive la ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor pe baza datelor clinice și/sau datelor *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
	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
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;R668	M1137R	R1283G	Y1014C
D1377H	C [‡]	M1137V	R1283M	Y1032C
D1445N	H139L	M1210K	R1283S	Y1032N

E56K	H139R	N186K	R1438W	Y1073C
E60K	H146R	N187K	S13F	Y1092H
E92K	H199Q	N396Y	S13P	Y1381H
E116K	H199Y	N418S	S18I	
E116Q	H609L		S18N	
E193K	H620P			

Există persoane cu FC care prezintă două mutații CFTR rare, non-F508del, care nu sunt enumerate în Tabelul 6. Cu condiția să nu prezinte două mutații de clasă I (nule) (mutații despre care se știe că nu produc proteina CFTR) (vezi pct. 4.1), este posibil ca acestea să răspundă la tratament. În aceste cazuri, IVA în asociere cu IVA/TEZ/ELX poate fi luat în considerare atunci când medicul consideră că beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale și sub supraveghere medicală atentă.

Diagnosticul individual de FC trebuie să se bazeze pe ghidurile de diagnostic și pe raționamentul clinic, deoarece există o variabilitate considerabilă a fenotipului la pacienții care prezintă același genotip.

* Mutații susținute de date clinice.

† Mutații susținute de date provenite din practica reală la ≥ 5 pacienți.

‡ Mutații complexe/compuși în care o singură alelă a genei CFTR prezintă mutații multiple; acestea există independent de prezența mutațiilor pe cealaltă alelă.

Mutațiile care nu au fost adnotate sunt incluse pe baza testului FRT, în care un răspuns pozitiv indică un răspuns clinic.

Efecte farmacodinamice

Ivacaftor în monoterapie

În cadrul studiilor 770-102 și 770-103 efectuate la pacienți care prezentau mutația *G551D* într-o alelă a genei *CFTR*, ivacaftorul a determinat scăderi rapide (de 15 zile), substanțiale (modificarea medie a concentrației de clorură în transpirație, de la momentul inițial până în săptămâna 24, a fost de -48 mmol/l [Î 95% -51; -45] și respectiv de -54 mmol/l [Î 95% -62; -47]) și susținute (pe parcursul a 48 săptămâni) ale concentrației de clorură în transpirație.

În studiul 770-111, partea 1 la pacienții care prezentau o mutație de sincronizare non-*G551D* la nivelul genei *CFTR*, tratamentul cu ivacaftor a dus la o modificare medie rapidă (15 zile) și substanțială față de concentrația inițială de clorură în transpirație de -49 mmol/l (Î 95% -57; -41) până în săptămâna 8 de tratament. Cu toate acestea, la pacienții cu mutația *G970R-CFTR*, modificarea medie absolută (DS) a concentrației de clorură în transpirație în săptămâna 8 a fost de -6,25 (6,55) mmol/l. În partea 2 a studiului au fost observate rezultate similare celor din partea 1. La vizita de urmărire la 4 săptămâni (adică la 4 săptămâni după încheierea administrării dozelor de ivacaftor), valorile medii ale concentrației de clorură în transpirație pentru fiecare grup se aliniau tendințelor înregistrate de concentrațiile pre-tratament.

În studiul 770-110, efectuat la pacienți cu vârsta de 6 ani sau peste cu FC care prezentau o mutație *R117H* a genei *CFTR*, diferența de tratament exprimată prin modificarea medie a concentrației de clorură în transpirație de la momentul inițial până la finalul a 24 săptămâni de tratament a fost de -24 mmol/l (Î 95% -28; -20). În cadrul analizelor de subgrup în funcție de vârstă, diferența de tratament a fost de -21,87 mmol/l (Î 95%: -26,46; -17,28) la pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste și de -27,63 mmol/l (Î 95%: -37,16; -18,10) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani. În acest studiu au fost incluși doi pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani.

În studiul 770-108 efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani cu o mutație de sincronizare la cel puțin o alelă a genei *CFTR* cărora li s-au administrat fie 50 mg, fie 75 mg de ivacaftor de două ori pe zi, modificarea absolută față de concentrația inițială de clorură în transpirație a fost de -47 mmol/l (Î 95% -58; -36) în săptămâna 24.

În studiul 770-124, la pacienții cu FC cu vârsta între 1 lună și sub 24 luni, modificarea medie absolută față de concentrația inițială de clorură în transpirație a fost de 62,0 mmol/l (Î 95%: -71,6, -52,4) în săptămâna 24. Rezultatele au fost unitare în cohortele cu vârsta cuprinsă între 12 luni și sub 24 luni, între 6 luni și sub 12 luni, și între 4 luni și sub 6 luni.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

În cadrul studiului 445-111 la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani care sunt homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație funcțională minimă, modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială și până în săptămâna 24 a fost de -57,9 mmol/l (ÎI 95%: -61,3, -54,6).

În cadrul studiului 445-124 (pacienți cu vârsta de 6 ani și peste cu o mutație calificată *CFTR* non-*F508del* responsivă la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 comparativ cu placebo a fost de -28,3 mmol/l (ÎI 95%: -32,1; -24,5 mmol/l; $P < 0,0001$).

Eficacitate și siguranță clinică

Ivacaftor în monoterapie

Studiile 770-102 și 770-103: studii la pacienții cu FC care prezintă mutații de sincronizare G551D

Eficacitatea ivacaftorului a fost evaluată în două studii de fază 3 randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, multicentrice, la pacienți cu FC stabili din punct de vedere clinic, care prezentau mutația *G551D* la nivelul genei *CFTR* în cel puțin o alelă și la care s-a anticipat o valoare $FEV_1 \geq 40\%$.

În cadrul ambelor studii, pacienții au fost repartizați randomizat în raport de 1:1 pentru a li se administra ivacaftor 150 mg sau placebo, la intervale de 12 ore, împreună cu alimente cu conținut lipidic, timp de 48 săptămâni, în asociere cu tratamentele prescrise pentru FC (de exemplu tobramicină, dornază alfa). Nu s-a permis administrarea clorurii de sodiu hipertonică inhalatorii.

Studiul 770-102 a evaluat 161 pacienți cu vârsta de 12 ani sau peste; 122 de pacienți (75,8%) prezentau mutația *F508del* pe a doua alelă. La începutul studiului, pacienților din grupul cu placebo li s-au administrat unele medicamente cu o frecvență mai ridicată decât cei din grupul cu ivacaftor. Aceste medicamente au inclus dornază alfa (73,1% versus 65,1%), salbutamol (53,8% versus 42,2%), tobramicină (44,9% versus 33,7%) și salmeterol/fluticazonă (41,0% versus 27,7%). La momentul inițial, valoarea medie anticipată a FEV_1 a fost de 63,6% (cu limite cuprinse între 31,6% și 98,2%), iar vârsta medie a fost de 26 ani (cu limite cuprinse între 12 ani și 53 ani).

Studiul 770-103 a evaluat 52 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani la momentul selecționării; media (DS) a greutatei corporale a fost de 30,9 (8,63) kg; 42 de pacienți (80,8%) prezentau mutația *F508del* pe a doua alelă. La momentul inițial, valoarea medie anticipată a FEV_1 a fost de 84,2% (cu limite cuprinse între 44,0% și 133,8%), iar vârsta medie a fost de 9 ani (cu limite cuprinse între 6 ani și 12 ani); 8 pacienți (30,8%) din grupul cu placebo și 4 pacienți (15,4%) din grupul cu ivacaftor au prezentat o valoare a FEV_1 cu 70% mai mică decât fusese anticipat la momentul inițial.

În ambele studii, criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de modificarea medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV_1 față de momentul inițial, pe parcursul celor 24 săptămâni de tratament.

Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (ÎI 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV_1 de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 10,6 puncte procentuale (8,6; 12,6) în studiul 770-102 și de 12,5 puncte procentuale (6,6; 18,3) în studiul 770-103. Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie relativă (ÎI 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV_1 de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 17,1% (13,9; 20,2) în cadrul studiului 770-102 și de 15,8% (8,4; 23,2) în cadrul studiului 770-103. Modificarea medie a FEV_1 (l) de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 0,37 l în grupul cu ivacaftor și 0,01 l în grupul cu placebo, în cadrul studiului 770-102, și de 0,30 l în grupul cu ivacaftor și 0,07 l în grupul cu placebo, în cadrul studiului 770-103. În ambele studii, îmbunătățirea valorilor FEV_1 a prezentat un debut rapid (ziua 15) și s-a menținut pe parcursul celor 48 săptămâni.

Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, a fost de 11,9 puncte procentuale (5,9; 17,9), în studiul 770-102. Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24, la pacienții cu o valoare a FEV₁ anticipată la momentul inițial mai mare de 90%, a fost de 6,9 puncte procentuale (-3,8; 17,6), în studiul 770-103.

Rezultatele pentru criteriile finale secundare relevante clinic sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Efectul ivacaftorului asupra altor criterii finale privind eficacitatea în cadrul studiilor 770-102 și 770-103

	Studiul 770-102		Studiul 770-103	
Criteriul final	Diferența de tratament ^a (Î 95%)	Valoarea <i>p</i>	Diferența de tratament ^a (Î 95%)	Valoarea <i>p</i>
Modificarea medie absolută față de momentul inițial în ceea ce privește scorul CFQ-R^b în domeniul respirator (puncte)^c				
Până în săptămâna 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Până în săptămâna 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Riscul relativ de exacerbare pulmonară				
Până în săptămâna 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Până în săptămâna 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Modificarea medie absolută a greutateii corporale (kg) față de momentul inițial				
În săptămâna 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
În săptămâna 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Modificarea medie absolută a IMC (kg/m²) față de momentul inițial				
În săptămâna 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
În săptămâna 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Modificarea medie a scorului Z față de momentul inițial				
Scor Z greutate corporală raportată la vârstă, în săptămâna 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
Scor Z IMC raportat la vârstă, în săptămâna 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

Î: interval de încredere; NA= neanalizat din cauza frecvenței scăzute a reacțiilor adverse

^a Diferența de tratament = efectul ivacaftorului – efectul placebo.

^b CFQ-R: Chestionar privind fibroza chistică-revizuit este un instrument de evaluare specific bolii, privind calitatea vieții asociată cu boala, pentru FC.

^c Datele din studiul 770-102 au fost cumulate din CFQ-R pentru adulți/adolescenți și CFQ-R pentru copii cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 13 ani; datele din studiul 770-103 au fost obținute din CFQ-R pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani.

^d Raportul riscurilor pentru intervalul de timp până la prima exacerbare pulmonară.

^e La subiecții cu vârsta sub 20 ani (grafice de creștere CDC).

Studiul 770-111: studiu efectuat la pacienții cu FC care prezintă mutații de sincronizare non-G551D

Studiul 770-111 a fost un studiu încrucișat, de fază 3, cu două părți, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (partea 1), urmat de o perioadă de extensie deschisă, cu durată de 16 săptămâni (partea 2), pentru a evalua eficacitatea și siguranța ivacaftorului la pacienții cu FC, cu vârsta de 6 ani și peste,

care prezintă o mutație *G970R* sau o mutație de sincronizare non-*G551D* la nivelul genei *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* sau *G1349D*).

În partea 1, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra ivacaftor 150 mg sau placebo, la intervale de 12 ore, împreună cu alimente cu conținut lipidic, timp de 8 săptămâni, în plus față de tratamentele prescrise pentru FC, și au trecut la celălalt tratament timp de încă 8 săptămâni, după o perioadă de eliminare cu durată de 4 până la 8 săptămâni. Nu s-a permis administrarea soluției saline hipertone inhalatorii. În partea 2, tuturor pacienților li s-a administrat ivacaftor conform indicațiilor din partea 1 timp de încă 16 săptămâni. Durata tratamentului continuu cu ivacaftor a fost de 24 săptămâni pentru pacienții randomizați în partea 1 la secvența de tratament cu placebo/ivacaftor și de 16 săptămâni pentru pacienții randomizați în partea 1 la secvența de tratament ivacaftor/placebo.

Au fost înrolați 39 pacienți (cu vârsta medie de 23 ani) cu o valoare anticipată inițială a $FEV_1 \geq 40\%$ (valoarea anticipată medie a FEV_1 de 78% [interval: între 43% și 119%]). Dintre aceștia, 62% (24/39) prezentau mutația *F508del-CFTR* pe a doua alelă. În total, 36 pacienți au continuat participarea în partea 2 (18 per secvență de tratament).

În partea 770-111 a studiului 5, la momentul inițial, valoarea procentuală anticipată medie a FEV_1 la pacienții la care s-a administrat placebo a fost de 79,3%, în timp ce la pacienții tratați cu ivacaftor această valoare a fost de 76,4%. Valoarea generală medie după momentul inițial a fost de 76,0% și respectiv 83,7%. Modificarea medie absolută față de momentul inițial până în săptămâna 8 în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV_1 (criteriul de eficacitate primară) a fost de 7,5% în perioada de tratament cu ivacaftor și de -3,2% în perioada de tratament cu placebo. Diferența de tratament observată (Î 95%) între ivacaftor și placebo a fost de 10,7% (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

Efectul ivacaftorului la nivelul populației generale din studiul 770-111 (inclusiv criteriile de evaluare finale secundare privind modificarea absolută în ceea ce privește IMC la 8 săptămâni de tratament și modificarea absolută în ceea ce privește scorul CFQ-R în domeniul respirator până în săptămâna 8 de tratament) și în funcție de mutația individuală (modificarea absolută în ceea ce privește concentrația de clorură în transpirație și valoarea procentuală anticipată a FEV_1 în săptămâna 8) este indicat în Tabelul 8. Pe baza răspunsurilor clinice (valoarea procentuală anticipată a FEV_1) și farmacodinamice (concentrația de clorură în transpirație) la ivacaftor, eficacitatea la pacienții cu mutație *G970R* nu a putut fi stabilită.

Tabelul 8. Efectul ivacaftorului asupra variabilelor de eficacitate la nivelul populației generale și pentru mutațiile *CFTR* specifice

Modificarea absolută în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV ₁	IMC (kg/m ²)	Scorul CFQ-R în domeniul respirator (puncte)
Până în săptămâna 8	În săptămâna 8	Până în săptămâna 8
Toți pacienții (N = 39) Rezultate prezentate ca modificare medie (Î 95%) față de momentul inițial la pacienții tratați cu ivacaftor comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Pacienți grupați după tipul mutațiilor (n) Rezultate prezentate ca medie (minim, maxim) în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial la pacienții tratați cu ivacaftor în săptămâna 8*:		
Mutație (n)	Modificarea absolută în ceea ce privește concentrația de clorură în transpirație (mmol/l)	Modificarea absolută în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV ₁ (puncte procentuale)
	În săptămâna 8	În săptămâna 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Nu s-a efectuat testarea statistică din cauza numărului scăzut de mutații individuale.

[†] Reflectă rezultatele provenite de la un pacient cu mutația *G551S*, cu date obținute în momentul de timp din săptămâna 8.

^{††} n=3 pentru analiza modificării absolute a concentrației de clorură în transpirație.

[#] Cauzează un defect de matisare, care determină valori mici până la absența proteinei CTFR la nivelul suprafeței celulare.

În partea 2 a studiului 770-111, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ după 16 săptămâni (pacienții randomizați la secvența de tratament ivacaftor/placebo în partea 1) de tratament continuu cu ivacaftor a fost de 10,4% (13,2%). La vizita de urmărire, la 4 săptămâni după încheierea administrării dozelor de ivacaftor, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ din partea 2, în săptămâna 16, fost de -5,9% (9,4%). Pentru pacienții randomizați la secvența de tratament placebo/ivacaftor în partea 1, a existat o modificare medie (DS) suplimentară de 3,3% (9,3%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ după cele 16 săptămâni suplimentare de tratament cu ivacaftor. La vizita de urmărire, la 4 săptămâni după încheierea administrării dozelor de ivacaftor, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ din partea 2, în săptămâna 16, a fost de -7,4% (5,5%).

Studiul 770-104: studiu efectuat la pacienți cu FC și mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR*

Studiul 770-104 (partea A) a fost un studiu de fază 2 cu grup paralel, placebo-controlat, dublu-orb, cu randomizare în raport de 4:1, cu durată de 16 săptămâni, în care s-a administrat ivacaftor (150 mg la intervale de 12 ore) la 140 pacienți cu FC, cu vârsta de 12 ani și peste, care erau homozigoți pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* și care aveau o valoare anticipată a FEV₁ ≥ 40%.

Modificarea medie absolută de la momentul inițial până în săptămâna 16 în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV₁ (criteriul de eficacitate primară) a fost de 1,5 puncte procentuale în

grupul cu ivacaftor și -0,2 puncte procentuale în grupul cu placebo. Diferența de tratament estimată pentru ivacaftor față de placebo a fost de 1,7 puncte procentuale (Î 95%: -0,6; 4,1); această diferență nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,15$).

Studiul 770-105: studiu deschis, de extensie

În cadrul studiului 770-105, pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile 770-102 și 770-103 au trecut la tratament cu ivacaftor, iar pacienții cu ivacaftor au continuat acest tratament timp de cel puțin 96 săptămâni; prin urmare, durata tratamentului cu ivacaftor a fost de cel puțin 96 săptămâni pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor și de cel puțin 144 săptămâni pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor.

O sută patruzeci și patru (144) pacienți din studiul 770-102 au fost transferați în studiul 770-105, 67 în grupul cu placebo/ivacaftor și 77 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor. Patruzeci și opt (48) pacienți din studiul 770-103 au fost transferați în studiul 770-105, 22 în grupul cu placebo/ivacaftor și 26 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor.

Tabelul 9 arată rezultatele modificării medii (DS) absolute a valorii procentuale anticipate a FEV₁ pentru ambele grupuri de pacienți. Pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor, valoarea procentuală anticipată inițială a FEV₁ este aceea din cadrul studiului 770-105, în timp ce pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor valoarea inițială este aceea din cadrul studiilor 770-102 și 770-103.

Tabelul 9. Efectul ivacaftorului asupra valorii procentuale anticipate a FEV₁ în cadrul studiului 770-105

Studiul și grupul de tratament inițial	Durata tratamentului cu ivacaftor (săptămâni)	Modificarea absolută a valorii procentuale anticipate a FEV ₁ comparativ cu valoarea anticipată inițială (puncte procentuale)	
		N	Medie (DS)
Studiul 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)
Studiul 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)

* Tratamentul a avut loc în timpul studiului de fază 3, în regim orb, controlat, cu durata de 48 de săptămâni.

[†] Modificare față de valoarea inițială din cadrul studiului anterior, după 48 de săptămâni de tratament cu placebo.

Atunci când modificarea medie (DS) absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ a fost comparată cu valoarea inițială din cadrul studiului 770-105, pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor ($n = 72$) care au fost transferați din studiul 770-102, modificarea medie (DS) absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ a fost de 0,0% (9,05), în timp ce pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor ($n = 25$) care au fost transferați din studiul 770-103, această valoare a fost de 0,6% (9,1). Aceasta indică faptul că pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor și-au menținut îmbunătățirea observată în săptămâna 48 a studiului inițial (din ziua 0 până în săptămâna 48), în ceea ce privește

valoarea procentuală anticipată a FEV₁, până în săptămâna 144. Nu au existat îmbunătățiri suplimentare în cadrul studiului 770-105 (din săptămâna 48 până în săptămâna 144).

Pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor în cadrul studiului 770-102, rata anualizată a exacerbărilor pulmonare a fost mai mare în studiul inițial, când pacienților li s-a administrat placebo (1,34 evenimente/an), decât în timpul studiului 770-105 ulterior, când pacienții au trecut la tratament cu ivacaftor (0,48 evenimente/an din ziua 1 până în săptămâna 48 și 0,67 evenimente/an din săptămâna 48 până în săptămâna 96). Pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor în cadrul studiului 770-102, rata anualizată a exacerbărilor pulmonare a fost de 0,57 evenimente/an din ziua 1 până în săptămâna 48, când pacienților li s-a administrat ivacaftor. Atunci când aceștia au fost transferați în studiul 770-105, rata anualizată a exacerbărilor pulmonare a fost de 0,91 evenimente/an din ziua 1 până în săptămâna 48 și de 0,77 evenimente/an din săptămâna 48 până în săptămâna 96.

Pentru pacienții care au fost transferați din studiul 770-103, numărul de evenimente a fost în general scăzut.

Studiul 770-110: studiu efectuat la pacienți cu FC care prezintă o mutație R117H a genei CFTR

Studiul 770-110 a evaluat 69 pacienți cu vârsta de 6 ani sau peste; 53 (76,8%) pacienți prezentau o mutație *F508del* pe a doua alelă. Varianta poli-T confirmată a *R117H* a fost *5T* la 38 pacienți și *7T* la 16 pacienți. La momentul inițial, valoarea medie anticipată a FEV₁ a fost de 73% (interval: 32,5% până la 105,5%), iar vârsta medie a fost de 31 ani (interval: 6 ani până la 68 ani). Modificarea medie absolută de la momentul inițial până în săptămâna 24 a valorii procentuale anticipate a FEV₁ (criteriul de eficacitate primară) a fost de 2,57 puncte procentuale în grupul cu ivacaftor și 0,46 puncte procentuale în grupul cu placebo. Diferența de tratament estimată pentru ivacaftor comparativ cu placebo a fost de 2,1 puncte procentuale (ÎI 95% -1,1; 5,4).

O analiză preplanificată de subgrup a fost efectuată la pacienții cu vârsta de 18 ani și peste (26 pacienți la care s-a administrat placebo și 24 de pacienți tratați cu ivacaftor). Tratamentul cu ivacaftor a determinat o modificare medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ până în săptămâna 24 de 4,5 puncte procentuale în grupul cu ivacaftor comparativ cu -0,46 puncte procentuale în grupul cu placebo. Diferența de tratament estimată pentru ivacaftor comparativ cu placebo a fost de 5,0 puncte procentuale (ÎI 95% -1,1; 8,8).

Într-o analiză de subgrup la pacienții cu o variantă genetică *R117H-5T* confirmată, diferența dintre modificarea medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 între ivacaftor și placebo a fost de 5,3% (ÎI 95% 1,3; 9,3). La pacienții cu o variantă genetică *R117H-7T* confirmată, diferența de tratament între ivacaftor și placebo a fost de 0,2% (ÎI 95% -8,1; 8,5).

Pentru variabilele de eficacitate secundare, nu s-a observat nicio diferență de tratament pentru ivacaftor comparativ cu placebo în ceea ce privește modificarea medie a IMC de la momentul inițial la săptămâna 24 sau momentul primei exacerbări pulmonare. Diferențele între tratamente au fost observate în ceea ce privește modificarea absolută a scorului la domeniul respirator al evaluării CFQ-R până în săptămâna 24 (diferența de tratament pentru ivacaftor comparativ cu placebo a fost de 8,4 [ÎI 95% 2,2; 14,6] puncte) și modificarea medie a concentrației de clorură în transpirație de la momentul inițial (vezi Efecte farmacodinamice).

Studiul 770-108: studiu efectuat la pacienți copii cu FC cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani, care prezintă mutația G551D sau o altă mutație de sincronizare

Profilul farmacocinetic, siguranța și eficacitatea ivacaftorului la 34 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani cu FC, care prezentau o mutație *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* sau *S549R* a genei *CFTR*, au fost evaluate în cadrul unui studiu necontrolat cu durată de 24 săptămâni cu ivacaftor (pacienților cu greutatea sub 14 kg li s-a administrat ivacaftor 50 mg, iar pacienților cu greutatea de sau peste 14 kg li s-a administrat ivacaftor 75 mg). Ivacaftorul a fost

administrat pe cale orală, la intervale de 12 ore, cu alimente cu conținut lipidic, pe lângă tratamentele pentru FC prescrise.

Pacienții din studiul 770-108 au avut vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani (vârsta medie 3 ani). Douăzeci și șase de pacienți dintre cei 34 înrolați (76,5%) au avut genotipul *CFTR G551D/F508del*, și numai 2 pacienți au prezentat o mutație non-*G551D (S549N)*. Concentrația medie (DS) de clorură în transpirație la momentul inițial (n = 25) a fost de 97,88 mmol/l (14,00). Concentrația medie (DS) a elastazei 1 fecale la momentul inițial (n = 27) a fost de 28 μg/g (95).

Criteriul final primar privind siguranța a fost evaluat până în săptămâna 24 (vezi pct. 4.8). Criteriile finale secundare și exploratorii privind eficacitatea evaluate au fost modificările absolute față de momentul inițial ale concentrației de clorură în transpirație, în decurs de 24 săptămâni de tratament, și modificările absolute față de momentul inițial ale valorii greutății, indicelui de masă corporală (IMC) și taliei (pe baza scorurilor Z pentru greutate, IMC și talie) după 24 săptămâni de tratament, precum și măsurătorile funcției pancreatice, cum este elastaza 1 fecală. Datele privind valoarea procentuală anticipată a FEV₁ (criteriu final exploratoriu) au fost disponibile pentru 3 pacienți din grupul tratat cu ivacaftor 50 mg și pentru 17 pacienți din grupul tratat cu 75 mg.

Modificarea medie (DS) absolută (pentru ambele grupuri tratate cu ivacaftor, combinate) a IMC de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 0,32 kg/m² (0,54), iar modificarea medie (DS) absolută a scorului Z pentru IMC raportat la vârstă a fost de 0,37 (0,42). Modificarea medie (DS) absolută a scorului Z pentru talie, raportată la vârstă, a fost de -0,01 (0,33). Modificarea medie (DS) absolută a elastazei 1 fecale față de momentul inițial (n = 27) a fost de 99,8 μg/g (138,4). Șase pacienți cu valori inițiale sub 200 μg/g au atins, în săptămâna 24, o valoare ≥ 200 μg/g. Modificarea medie (DS) absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ (criteriu final exploratoriu) de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 1,8 (17,81).

Studiul 770-124: studiu efectuat la copii cu FC cu vârsta mai mică de 24 luni

Farmacocinetica și siguranța ivacaftorului la pacienții cu FC cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 24 de luni au fost evaluate într-un studiu deschis cu un singur braț, cu durata de 24 de săptămâni (numai partea B), în care 19 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și sub 24 de luni (vârsta medie de 15,2 luni la momentul inițial), 11 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 12 luni, 6 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 6 luni și 7 pacienți (partea A/B) cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 luni au fost înrolați și tratați cu ivacaftor în funcție de vârstă și greutatea corporală. Vârsta medie la momentul inițial pentru fiecare cohortă a fost de 15,2 luni, 9,0 luni, 4,5 luni și respectiv 1,9 luni.

Criteriul final primar în partea B și partea A/B a fost siguranța la 24 săptămâni. Farmacocinetica și modificarea absolută față de concentrația inițială de clorură în transpirație pe parcursul a 24 de săptămâni (vezi Efecte farmacodinamice) au fost criterii finale secundare. Criteriile finale terțiare au inclus indicatori de eficacitate cum sunt elastaza 1 fecală și parametri de creștere.

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 24 luni la care au fost disponibile atât valorile inițiale, cât și cele din săptămâna 24, media (DS) a scorului z pentru greutatea corporală raportată la vârstă, pentru lungimea raportată la vârstă și pentru greutatea corporală raportată la lungime sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Efectul ivacaftorului asupra parametrilor de creștere la pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 24 luni cu valorile inițiale și cele din săptămâna 24

Parametru	Număr de pacienți	Momentul inițial		Modificare absolută în săptămâna 24	
		Media (DS)	Mediana (min, max)	Media (DS)	Mediana (min, max)
Scorul z pentru greutatea corporală raportată la vârstă	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54; 2,66]
Scorul z pentru lungimea raportată la vârstă	40	-0,03 (1,11)	-0,03 [-1,99; 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81; 3,38]
Scorul z pentru greutatea corporală raportată la lungime	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04; 2,22]

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 24 de luni, dintre cei 24 de subiecți care prezentau insuficiență pancreatică la momentul inițial (definită prin elastază-1 fecală < 200 µg/g), 14 au avut valori ale elastazei-1 fecale peste 200 µg/g la săptămâna 24. În populația generală din partea B și partea A/B, valoarea mediană (min, max) a elastazei-1 fecale (µg/g) a fost de 55,5 (7,5, 500,0) la momentul inițial. Variația mediană (min, max) absolută a elastazei-1 fecale de la valoarea inițială (n = 40) până la săptămâna 24 (n = 33) a fost de 126,0 (-23,0, 423,5).

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Eficacitatea și siguranța ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste a fost evaluată în trei studii de fază 3, cu protocol randomizat, de tip dublu-orb, controlate cu placebo (pacienții erau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație cu funcție minimă pe a doua alelă, n=403) și studii cu control activ (pacienții erau homozigoți pentru mutația *F508del*, n=107 sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație de sincronizare sau cu activitate reziduală a CFTR pe a doua alelă, n=258), cu durată de 24 (studiul 445-102), 4 (studiul 445-103) și respectiv 8 săptămâni (studiul 445-104). Pacienții din toate studiile au fost eligibili pentru a intra în studiile de extensie pe termen lung, cu tranziție, în regim deschis (studiul 445-105 sau studiul 445-110). Pentru date suplimentare, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Eficacitatea și siguranța ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu mutații CFTR non-*F508del* responsive la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a fost demonstrată într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (n = 307) și în cadrul unui studiu observațional retrospectiv (CFD-016; n = 422) al rezultatelor clinice din practica reală.

Copii și adolescenți

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Farmacocinetica și siguranța la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani (n = 66) și la cei cu vârsta de la 2 la mai puțin de 6 ani (n = 75) care aveau cel puțin o mutație *F508del* au fost evaluate în cadrul a două studii deschise, cu durată de 24 săptămâni (studiul 445-106 și respectiv studiul 445-111). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru informații suplimentare.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kalydeco la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în fibroza chistică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ivacaftorului este similară la voluntarii adulți sănătoși și la pacienții cu FC.

După administrarea orală a unei doze unice de 150 mg la voluntarii sănătoși care au consumat alimente, valorile medii ($\pm$ DS) pentru ASC și $C_{\max}$ au fost de 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ și respectiv de 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. La fiecare interval de dozare de 12 ore, concentrațiile plasmatice ale ivacaftorului la starea de echilibru au fost atinse după 3 până la 5 zile, cu un raport de acumulare cuprins între 2,2 și 2,9.

Absorbție

În urma administrării unor doze repetate de ivacaftor pe cale orală, expunerea la ivacaftor a crescut în general odată cu creșterea dozei de la 25 mg la intervale de 12 ore, la 450 mg la intervale de 12 ore. Când se administrează împreună cu alimente cu conținut lipidic, expunerea la ivacaftor a crescut de aproximativ 2,5-4 ori. Când se administrează concomitent cu tezacaftor și elexacaftor, creșterea valorii ASC a fost similară (de aproximativ 3 ori, respectiv de 2,5 până la 4 ori). Prin urmare, ivacaftorul, administrat în monoterapie sau într-o schemă terapeutică cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, trebuie administrat cu alimente cu conținut lipidic. În condițiile consumului de alimente, valoarea mediană (intervalul de valori) pentru $t_{\max}$ este de aproximativ 4,0 (3,0; 6,0) ore.

Ivacaftor sub formă de granule (2 plicuri a câte 75 mg) a avut o biodisponibilitate similară cu cea a ivacaftor 150 mg sub formă de comprimate atunci când au fost administrate cu alimente cu conținut lipidic la subiecți adulți sănătoși. Raportul mediilor geometrice calculate prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 90%) pentru granule față de comprimate a fost de 0,951 (0,839, 1,08) pentru $\text{ASC}_{0-\infty}$ și de 0,918 (0,750, 1,12) pentru $C_{\max}$. Efectul alimentelor asupra absorbției ivacaftorului este similar în cazul ambelor forme farmaceutice, adică comprimate și granule.

Distribuție

Ivacaftorul este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în principal de alfa-1 glicoproteina acidă și de albumină. Ivacaftorul nu se leagă de eritrocitele umane.

După administrarea orală a unei doze de ivacaftor 150 mg la intervale de 12 ore, timp de 7 zile, la voluntari sănătoși, în condiții de consum de alimente, valoarea medie ($\pm$ DS) a volumului aparent de distribuție a fost de 353 l (122).

Metabolizare

Ivacaftorul este metabolizat intens la om. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că ivacaftorul este metabolizat în principal de către CYP3A. M1 și M6 sunt cei doi metaboliți principali ai ivacaftorului la om. M1 posedă aproximativ o șesime din potența ivacaftorului și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M6 posedă mai puțin de o cincizecime din potența ivacaftorului și nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

Efectul genotipului heterozigot CYP3A4*22 asupra expunerii la ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor este consecvent cu efectul administrării concomitente al unui inhibitor slab al CYP3A4, care nu este relevant din punct de vedere clinic. Nu se consideră necesară ajustarea dozei de ivacaftor, tezacaftor, sau elexacaftor. Efectul la pacienții cu genotipul homozigot CYP3A4*22 se anticipează a fi mai puternic. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date pentru acești pacienți.

Eliminare

După administrarea orală la voluntari sănătoși, cea mai mare parte a ivacaftorului (87,8%) a fost eliminată prin materii fecale, în urma transformării metabolice. Metaboliții principali M1 și M6 au reprezentat aproximativ 65% din doza totală eliminată, cu 22% sub formă de M1 și 43% sub formă de

M6. Excreția urinară a ivacaftorului sub formă de compus inițial nemodificat a fost neglijabilă. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent prin eliminare a fost de aproximativ 12 ore în urma administrării unei doze unice în condiții de consum de alimente. Clearance-ul aparent (Cl/F) al ivacaftorului a fost similar pentru subiecții sănătoși și pentru pacienții cu FC. Valoarea medie ($\pm$ DS) a Cl/F pentru o doză unică de 150 mg a fost de 17,3 (8,4) l/oră la subiecții sănătoși.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica ivacaftorului este în general liniară în raport cu timpul sau cu intervale de doze cuprinse între 25 mg și 250 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

După o doză unică de 150 mg de ivacaftor, subiecții adulți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B, scor 7 - 9) au prezentat valori similare ale C_{max} a ivacaftorului (medie [$\pm$ DS] de 0,735 [0,331] μ g/ml), dar o creștere de aproximativ 2 ori a $ASC_{0-\infty}$ a ivacaftorului (medie [$\pm$ DS] de 16,80 [6,14] μ g·oră/ml), comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Simulările pentru anticiparea expunerii la ivacaftor la starea de echilibru au arătat că prin reducerea dozei de la 150 mg, la intervale de 12 ore, la 150 mg o dată pe zi, adulții cu insuficiență hepatică moderată prezintă valori ale C_{min} la starea de echilibru comparabile cu cele obținute după administrarea unei doze de 150 mg la intervale de 12 ore, la adulții care nu prezintă insuficiență hepatică.

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B, scor 7 - 9), ASC a ivacaftorului a crescut cu aproximativ 50% după doze repetate, administrate timp de 10 zile, de ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor.

Impactul insuficienței hepatice severe (Child-Pugh Clasa C, scor 10 - 15) asupra farmacocineticii ivacaftorului administrat în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor nu a fost studiat. Magnitudinea creșterii expunerii la acești pacienți nu este cunoscută, dar se anticipează ca aceasta să fie superioară celei observate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.).

Pentru îndrumări cu privire la administrarea corespunzătoare și modificarea dozei, vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală. Într-un studiu farmacocinetic efectuat la om, a existat o eliminare minimă a ivacaftorului și metabolizilor acestuia în urină (numai 6,6% din radioactivitatea totală a fost recuperată în urină). A existat o excreție urinară neglijabilă a ivacaftorului sub formă de compus inițial nemodificat (sub 0,01% după administrarea orală a unei doze unice de 500 mg).

Nu se recomandă ajustări ale dozei în cazul insuficienței renale ușoare și moderate. Cu toate acestea, se recomandă prudență când se administrează ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Rasă

Rasa nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii ivacaftorului la pacienții aparținând rasei albe (n=379) și raselor non-albe (n=29), pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Sex

Parametrii farmacocinetici ai ivacaftorului sunt similari între bărbați și femei.

Vârșnici

Studiile clinice efectuate cu ivacaftor în monoterapie nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste pentru a se stabili dacă parametrii farmacocinetici sunt sau nu similari cu cei observați la pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți

Expunerea la ivacaftor anticipată pe baza concentrațiilor plasmatice de ivacaftor observate în cadrul studiilor clinice de fază 2 și 3, așa cum a fost determinată folosind analiza compartimentală, este prezentată în funcție de grupe de vârstă în Tabelul 11.

Tabelul 11. Media (DS) expunerii la ivacaftor pe grupe de vârstă

Grupă de vârstă	Doză	C _{min, ss} (μg/ml)	ASC _{0-12h,ss} (μg·ora/ml)
între 1 lună și sub 2 luni (≥ 3 kg)*	13,4 mg o dată la 24 ore	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
între 2 luni și sub 4 luni (≥ 3 kg)*	13,4 mg o dată la 12 ore	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
între 4 luni și sub 6 luni (≥ 5 kg)*	25 mg o dată la 12 ore	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
între 6 luni și sub 12 luni (între ≥5 kg și < 7 kg) [‡]	25 mg o dată la 12 ore	0,336	5,41
între 6 luni și sub 12 luni (între 7 kg și < 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
între 12 luni și sub 24 luni (între 7 kg și < 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
între 12 luni și sub 24 luni (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
între 2 ani și 5 ani (< 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
între 2 ani și 5 ani (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
între 6 ani și 11 ani [§] (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
între 6 ani și 11 ani [§] (≥ 25 kg)	150 mg o dată la 12 ore	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
între 12 ani și 17 ani	150 mg o dată la 12 ore	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Adulți (≥ 18 ani)	150 mg o dată la 12 ore	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacienții cu vârste cuprinse între 1 lună și sub 6 luni au avut o vârstă gestațională ≥37 săptămâni.

[†] Expunerile pentru vârste cuprinse între 1 lună și sub 4 luni sunt previziuni bazate pe simulări ale modelului PK pe bază fiziologică ce încorporează date din grupa de vârstă respectivă.

[‡] Valori bazate pe date de la un singur pacient; abaterea standard nu este raportată.

[§] Expunerile la cei cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani sunt previziuni bazate pe simulări din modelul PK populațional care utilizează date obținute pentru acest grup de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Sarcina și fertilitatea

Ivacaftorul a fost asociat cu reduceri ușoare ale greutateii veziculelor seminale, o scădere a indicelui global de fertilitate și a numărului de sarcini la femele împerecheate cu masculi tratați, și cu reduceri semnificative ale numărului de corpi galbeni și de locuri de implantare, cu reduceri ulterioare ale numărului mediu de pui și ale numărului mediu de embrioni viabili per ciclu gestațional la femelele tratate. Valoarea dozei la care nu se observă efecte adverse (NOAEL) pentru parametrii de fertilitate indică valori de expunere de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea sistemică la ivacaftor și metabolizii acestuia în condițiile administrării ivacaftorului în monoterapie la oamenii adulți la doza maximă recomandată la om (DMRO). La femelele de șobolan și iepure gestante s-a observat transferul placentar al ivacaftorului.

Dezvoltarea peri- și post-natală

Ivacaftorul a redus indicii de supraviețuire și lactație și a cauzat reducerea greutateii corporale a puilor. NOAEL pentru viabilitatea și creșterea puilor indică valori de expunere de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea sistemică la ivacaftor și metabolizii acestuia în condițiile administrării ivacaftorului în monoterapie la oamenii adulți la DMRO.

Studii la animale tinere

S-au observat manifestări de cataractă la șobolanii tineri la care medicamentul a fost administrat din ziua 7 până în ziua 35 după naștere, la valori ale expunerii de 0,22 ori mai mari față de DMRO, pe baza expunerii sistemice a ivacaftorului și metabolizilor acestuia în condițiile administrării ivacaftorului în monoterapie. Aceste manifestări nu s-au observat la fetele ale căror mame au fost tratate cu ivacaftor în perioada de gestație din zilele 7 până la 17, la puii de șobolan expuși la ivacaftor prin ingestia de lapte din ziua 20 după naștere, la șobolanii cu vârsta de 7 săptămâni și nici la câinii cu vârsta cuprinsă între 3,5 și 5 luni tratați cu ivacaftor. Nu se cunoaște relevanța potențială a acestor aspecte la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză acetat succinat
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Manitol
Sucraloză
Lauril sulfat de sodiu (E487)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După amestecare, s-a arătat că amestecul este stabil timp de o oră.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic de poli(etilenă tereftalat) orientată biaxial/polietilenă/folie/polietilenă (BOPET/PE/folie/PE).

Kalydeco 13,4 mg granule în plic, Kalydeco 25 mg granule în plic, Kalydeco 50 mg granule în plic și Kalydeco 75 mg granule în plic

Ambalaj cu 56 plicuri (conține 4 pliante individuale cu 14 plicuri per pliant).

Kalydeco 13,4 mg granule în plic, Kalydeco 59,5 mg granule în plic și Kalydeco 75 mg granule în plic

Ambalaj cu 28 de plicuri (conține 4 pliante individuale cu 7 plicuri per pliant).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 iulie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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
Marea Britanie

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTER – AMBALAJ CU 56 COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 150 mg comprimate filmate
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ivacaftor 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Administrați cu alimente cu conținut lipidic.

Nu rupeți, nu mestecați sau nu dizolvați comprimatele.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kalydeco 150 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE – AMBALAJ CU 56 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kalydeco 150 mg comprimate
ivacaftorum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU BLISTER TIP CARD – AMBALAJ CU 28 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kalydeco 150 mg comprimate filmate
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ivacaftor 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Administrați cu alimente cu conținut lipidic.

Nu rupeți, nu mestecați sau nu dizolvați comprimatele.

Introduceți urechiușa mai jos pentru a închide

Deschideți

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kalydeco 150 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**BLISTER TIP CARD – AMBALAJ CU 28 COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 150 mg comprimate filmate
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ivacaftor 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Administrați cu alimente cu conținut lipidic.

Nu rupeți, nu mestecați sau nu dizolvați comprimatele.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE – AMBALAJ CU 28 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kalydeco 150 mg comprimate
ivacaftorum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU BLISTER TIP CARD – AMBALAJ CU 28 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kalydeco 75 mg comprimate filmate
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ivacaftor 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Administrați cu alimente cu conținut lipidic.

Nu rupeți, nu mestecați sau nu dizolvați comprimatele.

Introduceți urechiușa mai jos pentru a închide

Deschideți

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kalydeco 75 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**BLISTER TIP CARD – AMBALAJ CU 28 COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 75 mg comprimate filmate
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ivacaftor 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Administrați cu alimente cu conținut lipidic.

Nu rupeți, nu mestecați sau nu dizolvați comprimatele.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE – AMBALAJ CU 28 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kalydeco 75 mg comprimate
ivacaftorum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kalydeco 150 mg comprimate filmate
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ivacaftor 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Administrați cu alimente cu conținut lipidic.

Nu rupeți, nu mestecați sau nu dizolvați comprimatele.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kalydeco 150 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 150 mg comprimate filmate
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține ivacaftor 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 13,4 mg granule în plic
ivacaftorum
Pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 2 luni

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 13,4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

28 plicuri

4 pliante individuale cu 7 plicuri per pliant

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Ridicați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kalydeco 13,4 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**PLIANT PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 13,4 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 13,4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

7 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Utilizați toate dozele pentru cele 7 zile înainte de a începe un nou pliant.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kalydeco 13,4 mg granule
ivacaftorum
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Vertex Pharmaceuticals

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 13,4 mg granule în plic
ivacaftorum
Pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 4 luni

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 13,4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

56 plicuri

4 pliante individuale cu 14 plicuri per pliant

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Ridicați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kalydeco 13,4 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**PLIANT PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 13,4 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 13,4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

14 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Utilizați toate dozele pentru cele 7 zile înainte de a începe un nou pliant.

Dimineața

Seara

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kalydeco 13,4 mg granule
ivacaftorum
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Vertex Pharmaceuticals

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 25 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

56 plicuri

4 pliante individuale cu 14 plicuri per pliant

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Ridicați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kalydeco 25 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**PLIANT PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 25 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

14 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Utilizați toate dozele pentru cele 7 zile înainte de a începe un nou pliant.

Dimineața

Seara

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kalydeco 25 mg granule
ivacaftorum
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Vertex Pharmaceuticals

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 50 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

56 plicuri

4 pliante individuale cu 14 plicuri per pliant

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Ridicați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kalydeco 50 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTEREDIAR**PLIANT PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 50 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

14 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Utilizați toate dozele pentru cele 7 zile înainte de a începe un nou pliant.

Dimineața

Seara

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kalydeco 50 mg granule
ivacaftorum
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Vertex Pharmaceuticals

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 59,5 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 59,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

28 plicuri

4 pliante individuale cu 7 plicuri per pliant

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Ridicați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kalydeco 59,5 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**PLIANT PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 59,5 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 59,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

7 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Utilizați toate dozele pentru cele 7 zile înainte de a începe un nou pliant.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kalydeco 59,5 mg granule
ivacaftorum
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Vertex Pharmaceuticals

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 75 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

56 plicuri

4 pliante individuale cu 14 plicuri per pliant

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Ridicați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kalydeco 75 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

PLIANT PENTRU PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kalydeco 75 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

14 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Utilizați toate dozele pentru cele 7 zile înainte de a începe un nou pliant.

Dimineata

Seara

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kalydeco 75 mg granule
ivacaftorum
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Vertex Pharmaceuticals

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU PLIC – AMBALAJ CU 28 DE PLICURI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 75 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

28 plicuri

4 pliante individuale cu 7 plicuri per pliant

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Ridicați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Kalydeco 75 mg granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**PLIANT PENTRU PLIC – AMBALAJ CU 7 PLICURI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kalydeco 75 mg granule în plic
ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare plic cu granule conține ivacaftor 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule în plic

7 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Instrucțiuni de utilizare

Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei, și consumați-l în întregime.

A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare care conține grăsimi.

Utilizați toate dozele pentru cele 7 zile înainte de a începe un nou pliant.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/782/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC – 28 DE PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kalydeco 75 mg granule
ivacaftorum
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

Vertex Pharmaceuticals

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient
Kalydeco 75 mg comprimate filmate
Kalydeco 150 mg comprimate filmate
ivacaftor (ivacaftorum)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kalydeco și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kalydeco
3. Cum să luați Kalydeco
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kalydeco
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kalydeco și pentru ce se utilizează

Kalydeco conține substanța activă ivacaftor. Ivacaftor acționează la nivelul reglatorului conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR), o proteină care formează un canal la suprafața celulei, care permite intrarea și ieșirea particulelor, cum sunt cele de clorură, din celulă. Din cauza mutațiilor genei *CFTR* (vezi mai jos), deplasarea clorurii este redusă la persoanele cu fibroză chistică (FC). Ivacaftorul ajută anumite proteine anormale ale CFTR să se deschidă mai frecvent pentru a îmbunătăți intrarea și ieșirea clorurii din celulă.

Kalydeco comprimate este utilizat:

- În monoterapie, pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 ani și peste și cu greutatea de 25 kg sau mai mult, cu fibroză chistică (FC) care au o mutație *R117H* a genei *CFTR* sau prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare la nivelul genei *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* sau *S549R*.
- În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor comprimate pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 ani și peste cu FC, care prezintă două mutații *F508del* la nivelul genei *CFTR* (homozigoti pentru mutația *F508del*) sau care prezintă o mutație *F508del* și anumite alte mutații care au ca rezultat o cantitate și/sau o funcție scăzută a proteinei CFTR (heterozigoti pentru mutația *F508del* cu mutație cu funcție reziduală (*FR*) minimă). Dacă vi s-a prescris Kalydeco pentru a-l lua împreună cu tezacaftor/ivacaftor, citiți prospectul acestui medicament. Acesta conține informații importante despre cum să administrați aceste două medicamente.
- În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 ani și peste care prezintă FC cu cel puțin o mutație la nivelul genei *CFTR* care răspunde la Kalydeco în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Dacă vi s-a prescris Kalydeco împreună cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, citiți prospectul acestor medicamente. Acesta conține informații importante despre cum să administrați aceste două medicamente.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Kalydeco

Nu luați Kalydeco

- dacă sunteți alergic la ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Kalydeco, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut anterior probleme ale ficatului. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza.
- La unele persoane cărora li se administrează Kalydeco (administrat ca medicament unic sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) s-au observat valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome, care pot fi un semn de probleme de ficat:
 - durere sau disconfort la nivelul părții superioare drepte a zonei stomacului (abdomenului)
 - îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
 - pierderea poftei de mâncare
 - greață sau vărsături
 - urină de culoare închisă
- Medicul dumneavoastră vă va efectua unele teste de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului, în special pe parcursul primului an și în special dacă analizele dumneavoastră de sânge au evidențiat în trecut concentrații crescute ale enzimelor ficatului.
- Au fost raportate cazuri de depresie (inclusiv gânduri și comportamente suicidare) la pacienți în timpul tratamentului cu Kalydeco, în principal într-o schemă terapeutică în asocieră cu tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, de obicei începând în primele trei luni de tratament. Adresați-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră (sau cineva care ia acest medicament) prezentați oricare dintre următoarele simptome: dispoziție tristă sau alterată, anxietate, sentimente de disconfort emoțional sau gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide, care pot fi semne de depresie.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut anterior probleme ale rinichilor.
- Dacă aveți două mutații de clasă I (mutații despre care se știe că nu produc proteina CFTR), nu trebuie să luați Kalydeco, întrucât nu se așteaptă să răspundeți la acest medicament.
- Kalydeco nu este recomandat dacă vi s-a efectuat un transplant de organ.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă utilizați contraceptive hormonale – de exemplu, femeile care utilizează comprimate contraceptive. Acest lucru este necesar deoarece este mai probabil să vă apară o erupție trecătoare pe piele în timp ce luați Kalydeco în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- La unii copii și adolescenți tratați cu Kalydeco (administrat ca monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) s-a observat o anomalie a cristalinului ochiului (cataractă), fără niciun efect asupra vederii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze anumite controale la nivelul ochilor înainte de tratamentul cu ivacaftor și pe durata acestuia.

- Kalydeco trebuie utilizat numai dacă aveți cel puțin una dintre mutațiile genei *CFTR* indicate la pct. 1 (Ce este Kalydeco și pentru ce se utilizează).

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copiii cu vârsta sub 1 lună, întrucât nu se cunoaște dacă administrarea de ivacaftor este sigură și eficace la acești copii.

Nu administrați acest medicament în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor la copiii cu vârsta sub 6 ani sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la copiii cu vârsta sub 2 ani, întrucât nu se cunoaște dacă administrarea acestor medicamente este sigură și eficace pentru ei.

Kalydeco împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Unele medicamente pot afecta modul în care Kalydeco își exercită acțiunea sau pot crește probabilitatea apariției reacțiilor adverse. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele listate mai jos. Medicul dumneavoastră poate decide să vă ajusteze doza sau poate considera că este necesar să efectuați controale medicale suplimentare.

- **medicamente antifungice** (utilizate în tratamentul infecțiilor fungice). Acestea includ fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol și voriconazol.
- **medicamente antibiotice** (utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene). Acestea includ claritromicină, eritromicină, rifabutină, rifampicină și telitromicină.
- **medicamente antiepileptice** (utilizate în tratamentul convulsiilor sau crizelor epileptice). Acestea includ carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.
- **medicamente pe bază de plante**. Acestea includ sunătoarea (*Hypericum perforatum*).
- **imunosupresoare** (utilizate după un transplant de organ). Acestea includ ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus.
- **glicozide cardiotonice** (utilizate pentru tratamentul unor afecțiuni cardiace). Acestea includ digoxina.
- **anticoagulante** (utilizate pentru prevenirea cheagurilor de sânge). Acestea includ warfarina.
- **medicamente antidiabetice**. Acestea includ glimepirida și glipizida.
- **medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale**. Acestea includ verapamil.

Kalydeco împreună cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului trebuie evitate alimentele sau băuturile care conțin grepfrut, deoarece acestea pot crește reacțiile adverse la Kalydeco prin creșterea cantității de ivacaftor din organismul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Poate fi mai bine să evitați utilizarea Kalydeco în timpul sarcinii, dacă este posibil, iar medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți ce este cel mai bine pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Ivacaftor trece în laptele matern. Dacă intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte să luați Kalydeco. Medicul dumneavoastră va decide dacă să vă recomande încetarea alăptării sau oprirea tratamentului cu ivacaftor. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Kalydeco vă poate cauza amețeli. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu folosiți utilaje.

Kalydeco conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Kalydeco conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Kalydeco

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va stabili ce medicament și ce doză sunt potrivite pentru dumneavoastră.

Recomandările privind dozele de Kalydeco sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele

Vârstă/Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Kalydeco în monoterapie		
6 ani și peste, ≥ 25 kg	Un comprimat de Kalydeco 150 mg	Un comprimat Kalydeco 150 mg
Kalydeco în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor		
între 6 ani și sub 12 ani, < 30 kg	Un comprimat de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Un comprimat Kalydeco 75 mg
între 6 ani și sub 12 ani, ≥ 30 kg	Un comprimat tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Un comprimat Kalydeco 150 mg
12 ani și peste	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Un comprimat Kalydeco 150 mg
Kalydeco în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 6 ani și sub 12 ani, < 30 kg	Două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat de Kalydeco 75 mg
între 6 ani și sub 12 ani, ≥ 30 kg	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat de Kalydeco 150 mg
12 ani și peste	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat Kalydeco 150 mg

Luați doza de dimineață și cea de seară la interval de aproximativ 12 ore, împreună cu alimente care conțin grăsimi.

Trebuie să luați în continuare toate medicamentele pe care le utilizați, mai puțin dacă medicul dumneavoastră vă spune să nu-l mai utilizați pe oricare dintre acestea.

Dacă aveți probleme moderate sau severe ale ficatului, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de comprimate, deoarece ficatul dumneavoastră nu va elimina medicamentul la fel de rapid ca la persoanele care prezintă o funcție normală a ficatului.

Acest medicament este pentru administrare orală.

Înghițiți comprimatul întreg. Nu rupeți, nu mestecați sau nu dizolvați comprimatele. Luați comprimatele de Kalydeco cu alimente care conțin grăsimi.

Printre mâncărurile sau gustările care conțin grăsimi se numără cele preparate cu unt sau ulei sau cele care conțin ouă. Alte mâncăruri cu conținut lipidic sunt:

- Brânză, lapte integral, produse lactate din lapte integral, iaurt, ciocolată
- Carne, pește gras
- Avocado, humus, produse pe bază de soia (tofu)
- Nuci, batoane nutritive sau băuturi care conțin grăsimi

Dacă luați mai mult Kalydeco decât trebuie

Puteți prezenta reacții adverse, incluzând cele menționate la punctul 4 de mai jos. În acest caz, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări. Dacă puteți, luați-vă medicamentul și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Kalydeco

Luați doza omisă dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la momentul în care trebuia să luați doza omisă. În caz contrar, așteptați până la următoarea doză programată, așa cum ați face în mod normal. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Kalydeco

Luați Kalydeco pe perioada recomandată de medicul dumneavoastră. Nu încetați să luați Kalydeco decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse grave

Durere de stomac (abdominală) și valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge.

Posibilele semne ale problemelor cu ficatul

Valorile crescute ale enzimelor ficatului în sânge sunt frecvente la pacienții cu FC și au fost, de asemenea, raportate la pacienții care au luat Kalydeco ca medicament unic sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

La pacienții care au luat Kalydeco în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, afectarea ficatului și agravarea funcției ficatului au fost raportate la persoane cu boală de ficat severă. Agravarea funcției ficatului poate fi gravă și este posibil să necesite transplant.

Acestea pot fi semne ale problemelor cu ficatul:

- Durere sau disconfort la nivelul părții superioare drepte a zonei stomacului (abdomenului)
- Îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- Pierdere a poftei de mâncare
- Greață sau vărsături
- Urină de culoare închisă

Depresie

Semnele includ dispoziție tristă sau alterată, anxietate, sentimente de disconfort emoțional.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecție a tractului respirator superior (răceală obișnuită), incluzând durere în gât și inflamație nazală
- Durere de cap
- Amețeli
- Diaree
- Durere de stomac sau abdomen
- Modificări ale bacteriilor prezente în mucozități
- Creștere a valorilor enzimelor hepatice (semne de suprasolicitare a ficatului)
- Erupție trecătoare pe piele

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- Secreție nazală
- Durere de urechi, disconfort la nivelul urechii
- Tăiuit în urechi
- Înroșire a părții interioare a urechii
- Tulburări ale urechii interne (senzație de amețală sau de învârtire)
- Probleme cu sinusurile (congestie a sinusurilor)
- Înroșire în gât
- Formațiuni mamare
- Senzație de rău (greață)
- Manifestări asemănătoare gripei
- Valori scăzute ale zahărului în sânge (hipoglicemie)
- Respirație anormală (scurtare a respirației sau dificultăți la respirație)
- Gaze (flatulență)
- Puncte albe (acnee)
- Mâncărime a pielii
- Creștere a valorilor creatin-fosfokinazei (semn de distrugere a mușchilor) observată la analizele de sânge

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

- Congestie auriculară
- Inflamație mamară
- Mărire a sânilor la bărbați
- Modificări sau durere a mamelonului
- Respirație șuierătoare
- Creștere a tensiunii arteriale

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Deteriorarea ficatului (leziuni hepatice)
- Valori mărite ale bilirubinei (o analiză de sânge a ficatului)

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți. Cu toate acestea, valorile crescute ale enzimelor ficatului în sânge se observă mai frecvent la copiii mici.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kalydeco

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, blister și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kalydeco

Substanța activă este ivacaftor.

Kalydeco 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 75 mg.

Kalydeco 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 150 mg.

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, hipromeloză acetat succinat; croscarmeloză sodică, laurilsulfat de sodiu (E487); dioxid de siliciu coloidal anhidru și stearat de magneziu.
- Filmul comprimatului: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (PEG 3350), talc, indigotină (E132) și ceară Carnauba.
- Cerneală de inscripționare: shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol (E1520) și soluție de amoniac concentrată.

Vezi sfârșitul pct. 2 – Kalydeco conține lactoză și sodiu.

Cum arată Kalydeco și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Kalydeco 75 mg sunt de culoare albastru deschis, de formă capsulară, cu dimensiuni de 12,7 mm × 6,8 mm, inscripționate cu cerneală neagră cu „V 75” pe una dintre fețe și neinscripționate pe cealaltă.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaje:

- Ambalaje cu blister tip card conținând 28 comprimate filmate

Comprimatele filmate de Kalydeco 150 mg sunt de culoare albastru deschis, de formă capsulară, cu dimensiuni de 16,5 mm × 8,4 mm, inscripționate cu cerneală neagră cu „V 150” pe una din fețe și neinscripționate pe cealaltă.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaje:

- Ambalaje cu blister tip card conținând 28 comprimate filmate
- Ambalaje cu blistere conținând 56 comprimate filmate
- Flacon conținând 56 comprimate filmate

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

Fabricantul

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
Marea Britanie

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Prospect: Informații pentru pacient

Kalydeco 13,4 mg granule în plic
Kalydeco 25 mg granule în plic
Kalydeco 50 mg granule în plic
Kalydeco 59,5 mg granule în plic
Kalydeco 75 mg granule în plic
ivacaftor (ivacaftorum)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca copilul dumneavoastră să înceapă să ia acest medicament deoarece conține informații importante pentru copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca copilul dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kalydeco și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca copilul dumneavoastră să ia Kalydeco
3. Cum să luați Kalydeco
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kalydeco
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kalydeco și pentru ce se utilizează

Kalydeco conține substanța activă ivacaftor. Ivacaftor acționează la nivelul reglatorului conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR), o proteină care formează un canal la suprafața celulei, care permite intrarea și ieșirea particulelor, cum sunt cele de clorură, din celulă. Din cauza mutațiilor genei *CFTR* (vezi mai jos), deplasarea clorurii este redusă la persoanele cu fibroză chistică (FC). Ivacaftorul ajută anumite proteine anormale ale *CFTR* să se deschidă mai frecvent pentru a îmbunătăți intrarea și ieșirea clorurii din celulă.

Kalydeco granule este indicat:

- În monoterapie, pentru tratamentul sugarilor și copiilor cu vârsta de 1 lună și peste și cu greutatea cuprinsă între 3 kg și sub 25 kg cu fibroză chistică (FC), care au o mutație R117H a genei *CFTR* sau prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare la nivelul genei *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R.
- În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, pentru tratamentul pacienților cu vârsta între 2 ani și 6 ani care prezintă FC cu cel puțin o mutație la nivelul genei *CFTR* care răspunde la Kalydeco în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Dacă vi s-a prescris Kalydeco împreună cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, citiți prospectul acestor medicamente. Acesta conține informații importante despre cum să administrați aceste două medicamente.

2. Ce trebuie să știți înainte ca copilul dumneavoastră să ia Kalydeco

Nu dați copilului dumneavoastră Kalydeco

- dacă copilul dumneavoastră este alergic la ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să ia copilul dumneavoastră Kalydeco, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră.

- Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră dacă acesta are sau a avut anterior probleme ale ficatului. Poate fi necesar ca medicul copilului dumneavoastră să îi ajusteze doza.
- La unele persoane cărora li se administrează Kalydeco (în monoterapie sau în asociere cu combinația de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) s-au observat valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge. Spuneți imediat medicului copilului dumneavoastră dacă acesta are oricare dintre aceste simptome, care pot fi un semn de probleme de ficat:
 - durere sau disconfort la nivelul părții superioare drepte a zonei stomacului (abdomenului)
 - îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
 - pierderea poftei de mâncare
 - greață sau vărsături
 - urină de culoare închisă
- Medicul copilului dumneavoastră va efectua unele teste de sânge pentru a verifica funcția ficatului copilului dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului, în special pe parcursul primului an și în special dacă analizele sale de sânge au evidențiat în trecut concentrații crescute ale enzimelor ficatului.
- Au fost raportate cazuri de depresie (inclusiv gânduri și comportamente suicidare) la pacienți în timpul tratamentului cu Kalydeco, în principal într-o schemă terapeutică în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, de obicei începând în primele trei luni de tratament. Adresați-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră (sau cineva care ia acest medicament) prezentați oricare dintre următoarele simptome: dispoziție tristă sau alterată, anxietate, sentimente de disconfort emoțional sau gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide, care pot fi semne de depresie.
- Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră dacă acesta are sau a avut anterior probleme ale rinichilor.
- Dacă aveți două mutații de clasă I (mutații despre care se știe că nu produc proteina CFTR), nu trebuie să luați Kalydeco, întrucât nu se așteaptă să răspundeți la acest medicament.
- Kalydeco nu este recomandat pacienților cărora li s-a efectuat un transplant de organ.
- La unii copii și adolescenți s-a observat o anomalie a cristalinului ochiului (cataractă), fără niciun efect asupra vederii, în timpul tratamentului (în monoterapie sau în asociere cu combinația de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Este posibil ca medicul copilului dumneavoastră să vă efectueze anumite controale la nivelul ochilor înainte de tratamentul cu ivacaftor și pe durata acestuia.
- Kalydeco trebuie utilizat numai dacă copilul dumneavoastră are una dintre mutațiile genei CFTR indicate la pct. 1 (Ce este Kalydeco și pentru ce se utilizează).

Este posibil ca medicul copilului dumneavoastră să efectueze anumite controale la nivelul ochilor înainte de tratamentul cu ivacaftor și pe durata acestuia.

Copii

Nu administrați acest medicament la copiii cu vârsta sub 1 lună, întrucât nu se cunoaște dacă administrarea de ivacaftor este sigură și eficace la acești copii.

Nu administrați acest medicament în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor la copiii cu vârsta sub 2 ani, întrucât nu se cunoaște dacă administrarea acestor medicamente este sigură și eficace pentru ei.

Kalydeco împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră utilizează, a utilizat recent sau s-ar putea să utilizeze orice alte medicamente. Unele medicamente pot afecta modul în care Kalydeco își exercită acțiunea sau pot crește probabilitatea apariției reacțiilor adverse. În special, spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră ia oricare dintre medicamentele listate mai jos. Medicul copilului dumneavoastră poate decide să ajusteze doza copilului dumneavoastră sau poate decide dacă sunt necesare controale medicale suplimentare.

- **medicamente antifungice** (utilizate în tratamentul infecțiilor fungice). Acestea includ fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol și voriconazol.
- **medicamente antibiotice** (utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene). Acestea includ claritromicină, eritromicină, rifabutină, rifampicină și telitromicină.
- **medicamente antiepileptice** (utilizate în tratamentul convulsiilor epileptice). Acestea includ carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.
- **medicamente pe bază de plante**. Acestea includ sunătoarea (*Hypericum perforatum*).
- **imunosupresoare** (utilizate după un transplant de organ). Acestea includ ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus.
- **glicozide cardiotonice** (utilizate pentru tratamentul unor afecțiuni cardiace). Acestea includ digoxina.
- **anticoagulante** (utilizate pentru prevenirea cheagurilor de sânge). Acestea includ warfarina.
- **medicamente antidiabetice**. Acestea includ glimepirida și glipizida.
- **medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale**. Acestea includ verapamil.

Kalydeco împreună cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului, evitați să îi dați copilului dumneavoastră alimente sau băuturi care conțin grepfrut, deoarece acestea pot crește reacțiile adverse la Kalydeco prin creșterea cantității de ivacaftor din organismul copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Kalydeco îi poate cauza copilului dumneavoastră amețeli. În cazul în care copilul dumneavoastră se simte amețit, se recomandă ca acesta să nu meargă pe bicicletă sau să nu facă nicio altă activitate care necesită deplină sa atenție.

Kalydeco conține lactoză și sodiu.

Dacă medicul copilului dumneavoastră v-a atenționat că acesta are intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte ca acesta să ia acest medicament.

Kalydeco conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Kalydeco

Dați întotdeauna acest medicament copilului dumneavoastră exact așa cum v-a spus medicul copilului dumneavoastră. Discutați cu medicul copilului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Medicul copilului dumneavoastră va stabili doza corectă pentru acesta. Copilul dumneavoastră trebuie să utilizeze în continuare toate celelalte medicamentele, mai puțin dacă medicul copilului dumneavoastră îl sfătuiește să nu-l mai utilizeze pe oricare dintre acestea.

Dozele recomandate de Kalydeco sunt prevăzute în Tabelul 1.

Tabelul 1. Doze recomandate

Vârsta/Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Kalydeco în monoterapie		
între 1 lună și sub 2 luni, ≥ 3 kg	Un plic de Kalydeco 13,4 mg granule	Fără doza de seară
între 2 luni și sub 4 luni, ≥ 3 kg	Un plic de Kalydeco 13,4 mg granule	Un plic de Kalydeco 13,4 mg granule
între 3 luni și sub 6 luni, ≥ 5 kg	Un plic de Kalydeco cu 25 mg granule	Un plic de Kalydeco cu 25 mg granule
6 luni și peste, ≥ 5 kg și < 7 kg	Un plic de Kalydeco cu 25 mg granule	Un plic de Kalydeco cu 25 mg granule
6 luni și peste, ≥ 7 kg și < 14 kg	Un plic de Kalydeco cu 50 mg granule	Un plic de Kalydeco cu 50 mg granule
6 luni și peste, ≥ 14 kg și < 25 kg	Un plic de Kalydeco cu 75 mg granule	Un plic de Kalydeco cu 75 mg granule
6 luni și peste, ≥ 25 kg	Citiți prospectul pentru Kalydeco comprimate	
Kalydeco în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 2 ani și sub 6 ani, 10 kg și < 14 kg	Un plic de ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granule	Un plic de Kalydeco cu 59,5 mg granule
între 2 ani și sub 6 ani, ≥ 14 kg	Un plic de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granule	Un plic de Kalydeco cu 75 mg granule

Administrați copilului dumneavoastră granulele de dimineață și de seară la interval de aproximativ 12 ore.

În cazul în care copilul dumneavoastră are probleme ale ficatului, poate fi necesar ca medicul copilului dumneavoastră să reducă doza de Kalydeco, deoarece ficatul copilului dumneavoastră nu va elimina medicamentul la fel de rapid ca în cazul copiilor care prezintă o funcție normală a ficatului.

- **Probleme de ficat moderate la copiii cu vârsta de 6 luni și peste:** doza poate fi redusă la jumătate din doza indicată în tabelul de mai sus, adică un plic pe zi
- **Probleme de ficat severe la copiii cu vârsta de 6 luni și peste:** utilizarea nu este recomandată, dar medicul copilului dumneavoastră va decide dacă este cazul ca acesta să utilizeze acest medicament. În acest caz, doza (așa cum este indicată în tabelul de mai sus) trebuie redusă la un plic o dată la două zile.
- **Probleme de ficat la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 6 luni:** utilizarea nu este recomandată.

Kalydeco este pentru administrare orală.

Fiecare plic este numai pentru unică folosință.

Cum să îi dați Kalydeco copilului dumneavoastră

- Țineți plicul de granule cu linia marcată pentru tăiere în partea de sus.
- Agitați plicul ușor, pentru a aranja conținutul.
- Rupeți sau tăiați plicul de-a lungul liniei marcate pentru tăiere.
- Amestecați întregul conținut al unui plic cu 5 ml de alimente moi sau lichid adecvate vârstei. Alimentele sau lichidul trebuie să fie la sau sub temperatura camerei. Unele exemple de alimente moi sau lichide adecvate vârstei includ piure de fructe sau legume, iaurt, sos de mere, apă, lapte, lapte matern, formulă de lapte pentru sugari, sau suc.
- După amestecare, dați-i medicamentul copilului dumneavoastră imediat. Dacă acest lucru nu este posibil, dați-i-l în decurs de o oră de la amestecare. Aveți grijă ca amestecul să fie consumat integral, imediat.
- Imediat înainte sau imediat după administrarea dozei trebuie să îi dați copilului dumneavoastră o masă sau o gustare cu conținut de grăsimi (sunt oferite mai jos câteva exemple).

Printre mâncărurile sau gustările care conțin grăsimi se numără cele preparate cu unt sau ulei sau cele care conțin ouă. Alte mâncăruri cu conținut lipidic sunt:

- Brânză, lapte integral, produse lactate din lapte integral, iaurt, lapte matern, formulă de lapte pentru sugari, ciocolată
- Carne, pește gras
- Avocado, humus, produse pe bază de soia (tofu)
- Nuci, batoane nutritive sau băuturi care conțin grăsimi

Dacă copilul dumneavoastră ia mai mult Kalydeco decât trebuie

Copilul dumneavoastră poate prezenta reacții adverse, incluzând cele menționate la punctul 4 de mai jos. În acest caz, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări. Dacă puteți, luați medicamentul copilului dumneavoastră și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să îi dați copilului dumneavoastră Kalydeco

Dați-i doza omisă dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la momentul în care copilul dumneavoastră trebuia să ia doza omisă. În caz contrar, așteptați până la următoarea doză programată, așa cum ați face în mod normal. Nu îi dați copilului dumneavoastră o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să îi dați copilului dumneavoastră Kalydeco

Dați-i Kalydeco copilului dumneavoastră pe perioada recomandată de medicul acestuia. Nu încetați să îi dați Kalydeco decât dacă medicul copilului dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Durere de stomac (abdominală) și valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge.

Posibilele semne ale problemelor cu ficatul

Valorile crescute ale enzimelor ficatului în sânge sunt frecvente la pacienții cu FC și au fost, de asemenea, raportate la pacienții care iau Kalydeco în monoterapie sau în asociere cu combinația de ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor.

La pacienții care iau Kalydeco în asociere cu combinația de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, au fost raportate leziuni ale ficatului și înrăutățirea funcției ficatului la persoanele cu boală hepatică severă. Înrautățirea funcției hepatice poate fi gravă și poate necesita transplant.

Acestea pot fi semne ale problemelor cu ficatul:

- Durere sau disconfort la nivelul părții superioare drepte a zonei stomacului (abdomenului)
- Îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- Pierdere a poftei de mâncare
- Greață sau vărsături
- Urină de culoare închisă

Depresie

Semnele includ dispoziție tristă sau alterată, anxietate, sentimente de disconfort emoțional.

Spuneți imediat medicului copilului dumneavoastră dacă acesta prezintă oricare dintre acestea.

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecție a tractului respirator superior (răceală obișnuită), incluzând durere în gât și inflamație nazală
- Durere de cap
- Amețeli
- Diaree
- Durere de stomac sau abdomen
- Modificări ale bacteriilor prezente în mucozități
- Creștere a valorilor enzimelor hepatice (semne de suprasolicitare a ficatului)
- Erupecii trecătoare pe piele

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- Secreție nazală
- Durere de urechi, disconfort al urechii
- Țuit în urechi
- Înroșire a părții interioare a urechii
- Tulburări ale urechii interne (senzație de amețală sau de învârtire)
- Probleme cu sinusurile (congestie sinusală)
- Înroșire în gât
- Formațiuni mamare
- Senzația de rău (greață)
- Gripă
- Valori scăzute ale zahărului în sânge (hipoglicemie)
- Respirație anormală (scurtare a respirației sau dificultăți la respirație)
- Gaze (flatulență)
- Puncte albe (acnee)
- Mâncărime a pielii
- Creștere a valorilor creatin-fosfokinazei (semn de distrugere a mușchilor) observată la analizele de sânge

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

- Congestie auriculară
- Inflamație mamară
- Mărire a sânilor la bărbați
- Modificări sau durere a mamelonului
- Respirație șuierătoare
- Creștere a tensiunii arteriale

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Deteriorarea ficatului (leziuni ale ficatului)
- Valori mărite ale bilirubinei (o analiză de sânge a ficatului)

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți. Cu toate acestea, valorile crescute ale enzimelor ficatului în sânge se observă mai frecvent la copiii mici.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kalydeco

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pliant și plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După amestecare, s-a arătat că amestecul este stabil timp de o oră.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kalydeco

Substanța activă este ivacaftor.

Kalydeco 13,4 mg granule în plic:

Fiecare plic conține ivacaftor 13,4 mg.

Kalydeco 25 mg granule în plic:

Fiecare plic conține ivacaftor 25 mg.

Kalydeco 50 mg granule în plic:

Fiecare plic conține ivacaftor 50 mg.

Kalydeco 59,5 mg granule în plic:

Fiecare plic conține ivacaftor 59,5 mg.

Kalydeco 75 mg granule în plic:

Fiecare plic conține ivacaftor 75 mg.

Celelalte componente sunt: dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, hipromeloză acetat succinat, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, manitol, sucraloză și lauril sulfat de sodiu (E487).

Vezi sfârșitul pct. 2 – Kalydeco conține lactoză și sodiu.

Cum arată Kalydeco și conținutul ambalajului

Kalydeco 13,4 mg granule în plic sunt granule de culoare albă până la albicioasă

Kalydeco 25 mg granule în plic sunt granule de culoare albă până la albicioasă

Kalydeco 50 mg granule în plic sunt granule de culoare albă până la albicioasă

Kalydeco 59,5 mg granule în plic sunt granule de culoare albă până la albicioasă

Kalydeco 75 mg granule în plic sunt granule de culoare albă până la albicioasă

Granulele sunt furnizate în plicuri.

Kalydeco 13,4 mg granule în plic, Kalydeco 25 mg granule în plic, Kalydeco 50 mg granule în plic și Kalydeco 75 mg granule în plic:

Ambalaj cu 56 plicuri (conține 4 pliante individuale cu 14 plicuri per pliant)

Kalydeco 13,4 mg granule în plic, Kalydeco 59,5 mg granule în plic și Kalydeco 75 mg granule în plic:

Ambalaj cu 28 de plicuri (conține 4 pliante individuale cu 7 plicuri per pliant)

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

Fabricantul

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
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.