

**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 *F508del* la nivelul genei *CFTR* (vezi pct. 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.

### 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**

	Dimineața	Seara
<b>Ivacaftor în monoterapie</b>		
6 ani și peste, ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
<b>Ivacaftor cu combinația tezacaftor/ivacaftor</b>		
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
<b>Ivacaftor cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
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

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A, fie în monoterapie, fie în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, doza trebuie redusă (vezi Tabelul 2 pentru doza recomandată). Intervalele de administrare a dozei trebuie modificate conform răspunsului clinic și tolerabilității (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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

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

	<b>Inhibitori moderați ai CYP3A</b>	<b>Inhibitori puternici ai CYP3A</b>
<b>Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	<p>Alternează în fiecare dimineață:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg în prima zi</li> <li>- un comprimat de ivacaftor 75 mg în ziua următoare</li> </ul> <p>Se continuă alternarea comprimatelor în fiecare zi.</p> <p>Fără doza de seară.</p>	<p>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.</p> <p>Fără doza de seară.</p>
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	<p>Alternează în fiecare dimineață:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg în prima zi</li> <li>- un comprimat de ivacaftor 150 mg în ziua următoare</li> </ul> <p>Se continuă alternarea comprimatelor în fiecare zi.</p> <p>Fără doza de seară.</p>	<p>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.</p> <p>Fără doza de seară.</p>
12 ani și peste	<p>Alternează în fiecare dimineață:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg în prima zi</li> <li>- un comprimat de ivacaftor 150 mg în ziua următoare</li> </ul> <p>Se continuă alternarea comprimatelor în fiecare zi.</p> <p>Fără doza de seară.</p>	<p>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.</p> <p>Fără doza de seară.</p>

### 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 de ivacaftor în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice combinate pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B), doza de ivacaftor în monoterapie trebuie redusă la 150 mg o dată pe zi.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), doza de ivacaftor în monoterapie trebuie redusă la 150 mg o dată două zile sau mai puțin frecvent.

Pentru utilizarea ca doză de seară în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor sau cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, vezi Tabelul 3 pentru recomandări privind schema terapeutică.

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

	<b>Moderată (Child-Pugh Clasa B)</b>	<b>Severă (Child-Pugh Clasa C)</b>
<b>Ivacaftor în monoterapie</b>		
6 ani și peste, ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi.  Fără doza de seară.	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.  Intervalul de administrare a dozelor trebuie modificat conform răspunsului clinic și tolerabilității.  Fără doza de seară.
<b>Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor</b>		
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.	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.  Intervalul de administrare a dozelor trebuie modificat conform răspunsului clinic și tolerabilității.  Fără doza de seară.
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.	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.  Intervalul de administrare a dozelor trebuie modificat conform răspunsului clinic și tolerabilității.  Fără doza de seară.

	<b>Moderată (Child-Pugh Clasa B)</b>	<b>Severă (Child-Pugh Clasa C)</b>
12 ani și peste	<p>Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi.</p> <p>Fără doza de seară.</p>	<p>Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Dacă se utilizează: se administrează un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi sau mai puțin frecvent.</p> <p>Intervalul de administrare a dozelor trebuie modificat conform răspunsului clinic și tolerabilității.</p> <p>Fără doza de seară.</p>
<b>Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	<p>Administrarea nu este recomandată. Administrarea trebuie avută în vedere numai dacă există o nevoie medicală clară și beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Dacă se utilizează: alternează în fiecare zi între două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg și un comprimat de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg.</p> <p>Fără doza de seară.</p>	Nu trebuie să se administreze.
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	<p>Administrarea nu este recomandată. Administrarea trebuie avută în vedere numai dacă există o nevoie medicală clară și beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Dacă se utilizează: alternează în fiecare zi între două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg și un comprimat de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg.</p> <p>Fără doza de seară.</p>	Nu trebuie să se administreze.
12 ani și peste	<p>Administrarea nu este recomandată. Administrarea trebuie avută în vedere numai dacă există o nevoie medicală clară și beneficiile depășesc riscurile.*</p> <p>Dacă se utilizează: alternează în fiecare zi între două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg și un comprimat de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg.</p> <p>Fără doza de seară.</p>	Nu trebuie să se administreze.*

\* Vezi pct. 4.4 și 4.8

## Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ivacaftorului nu au fost stabilite la copiii cu vârsta sub 4 luni, atunci când acesta se administrează în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor la copii cu vârsta sub 6 ani sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la copii cu vârsta sub 6 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 1, 2, 5 și 6 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 5, 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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 6 (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. A se utiliza 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 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 și pct. 4.2, 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 și pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

### Insuficiență renală

Se recomandă prudență când se administrează ivacaftor, fie în monoterapie, fie în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Pacienți după un transplant de organ

Nu s-a studiat administrarea ivacaftorului, fie în monoterapie, fie în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, 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/elexacaftor 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/elexacaftor 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/elexacaftor, 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 și expunerile la elexacaftor și tezacaftor se anticipează să scadă prin administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A, ducând la o potențială scădere a eficacității ivacaftorului; prin urmare, administrarea concomitentă a ivacaftorului (în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) cu inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

#### *Inhibitori ai CYP3A*

Expunerea la ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor crește atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Doza de ivacaftor (în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) trebuie ajustată atunci când acesta se administrează concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi Tabelul 2 și pct. 4.2 și 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, fie în monoterapie, fie în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vezi pct. 5.3).

### Conținutul în lactoză

Kalideco 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.

### Conținutul în sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 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 (în monoterapie sau în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau

ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 (în monoterapie sau în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 monoterapie sau în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A, cum sunt ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină (vezi Tabelul 2 și pct. 4.2 și 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 (în monoterapie sau în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) (vezi Tabelul 2 și pct. 4.2 și 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 (în monoterapie sau în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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.

#### *Ciprofloxacina*

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina cu ivacaftor nu a afectat expunerea la ivacaftor. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a ivacaftorului (în monoterapie sau în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) cu ciprofloxacina.

#### 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 schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau

ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Alte medicamente a căror expunere poate fi crescută includ glicemipiridă 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 (în monoterapie sau în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 (în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor).

#### *Contraceptive hormonale*

Ivacaftorul (în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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

Nu se cunoaște dacă ivacaftorul și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția ivacaftorului în laptele femelelor lactante de șobolan. Prin urmare, 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%), amețeală (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 la pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor au inclus durere abdominală și creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (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 <sup>†</sup>	frecvente
	Rinită	frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie <sup>†</sup>	frecvente

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
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 <sup>†</sup>	frecvente
	Rinoree <sup>†</sup>	frecvente
	Congestie sinusală	frecvente
	Eritem faringian	frecvente
	Wheezing <sup>†</sup>	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	foarte frecvente
	Diaree	foarte frecvente
	Durere în partea superioară a abdomenului <sup>†</sup>	frecvente
	Flatulență <sup>†</sup>	frecvente
	Greață*	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor	foarte frecvente
	Creșteri ale valorilor serice ale alanin-aminotransferazei <sup>†</sup>	frecvente
	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei <sup>†</sup>	frecvente
	Afectare hepatică <sup>^</sup>	cu frecvență necunoscută
	Creșteri ale bilirubinei totale <sup>^</sup>	cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	foarte frecvente
	Acnee <sup>†</sup>	frecvente
	Prurit <sup>†</sup>	frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamație 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 <sup>†</sup>	frecvente
	Creștere a tensiunii arteriale <sup>†</sup>	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.

<sup>^</sup> 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 1 și 2, 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  $3 \times$  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  $8 \times$  LSN. Niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor nu a prezentat valori serice crescute ale transaminazelor de peste  $3 \times$  LSN asociate cu valori crescute ale bilirubinei totale de peste  $1,5 \times$  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  $5 \times$  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  $> 3 \times$  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  $> 3 \times$  LSN, asociate cu valori crescute ale bilirubinemiei totale de peste  $> 2 \times$  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*

Au fost observate evenimente de erupție cutanată tranzitorie, în general cu severitate ușoară până la moderată, în cazul utilizării ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, și acestea au apărut mai frecvent la pacientele tratate (16,3%) și la cele care utilizau concomitent contraceptive hormonale (20,5%). Vezi pct. 4.4.

### *Creșteri ale creatin-fosfokinazei*

La pacienții tratați cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, au fost observate creșteri ale creatin-fosfokinazei, în general tranzitorii și asimptomatice, care nu au dus la încetarea tratamentului.

### *Creștere a tensiunii arteriale*

A fost observată o creștere față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii, de 3,5 mmHg și, respectiv, 1,9 mmHg la pacienții tratați cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

## Copii și adolescenți

Datele de siguranță pentru ivacaftor în monoterapie au fost evaluate la 6 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 6 luni, 11 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 12 luni, 19 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și sub 24 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 2, 5 și 6 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani), studiul 7 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani), și studiul 8 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni 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 7, tratamentul cu ivacaftor a fost oprit definitiv la un pacient. În studiul 8, niciun pacient nu a prezentat creșteri ale bilirubinemiei totale sau nu a oprit tratamentul cu ivacaftor din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor, în nicio cohortă de vârstă (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 4 luni 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 6 luni și < 12 luni	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
între 4 luni și < 6 luni	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

## 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

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 5 (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.

#### Efecte farmacodinamice

##### *Ivacaftor în monoterapie*

În cadrul studiilor 1 și 2 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 5, 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 6, 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*

La pacienții 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 (ÎI 95%: -11,4; -8,8).

La pacienții 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 (ÎI 95%: -11,7; -7,3) între tezacaftor/ivacaftor și placebo, și de -4,5 mmol/l (ÎI 95%: -6,7; -2,3) între ivacaftor și placebo.

La pacienții 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 grupul de tratament cu tezacaftor/ivacaftor.

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

La pacienții 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).

La pacienții 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).

La pacienții 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 plus grupul cu tezacaftor/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).

La pacienții 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.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Ivacaftor în monoterapie*

##### Studiile 1 și 2: 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 1 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 1 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, pacienții din grupul cu placebo au primit 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<sub>1</sub> 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 2 a evaluat 52 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani la momentul selecționării; media (DS) a greutateii 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 10,6 puncte procentuale (8,6; 12,6) în studiul 1 și de 12,5 puncte procentuale (6,6; 18,3) în studiul 2. Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie relativă (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 17,1% (13,9; 20,2) în cadrul studiului 1 și de 15,8% (8,4; 23,2) în cadrul studiului 2. Modificarea medie a FEV<sub>1</sub> (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 1, și de 0,30 l în grupul cu ivacaftor și 0,07 l în grupul cu placebo, în cadrul studiului 2. În ambele studii, îmbunătățirea valorilor FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 1. Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24, la pacienții cu o valoare a FEV<sub>1</sub> anticipată la momentul inițial mai mare de 90%, a fost de 6,9 puncte procentuale (-3,8; 17,6), în studiul 2.

Rezultatele pentru criteriile finale secundare relevante clinic sunt prezentate în Tabelul 6.

**Tabelul 6. Efectul ivacaftorului asupra altor criterii finale privind eficacitatea în cadrul studiilor 1 și 2**

Criteriul final	Studiul 1		Studiul 2	
	Diferența de tratament <sup>a</sup> (ÎI 95%)	Valoarea <i>p</i>	Diferența de tratament <sup>a</sup> (ÎI 95%)	Valoarea <i>p</i>
<b>Modificarea medie absolută față de momentul inițial în ceea ce privește scorul CFQ-R<sup>b</sup> în domeniul respirator (puncte)<sup>c</sup></b>				
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
<b>Riscul relativ de exacerbare pulmonară</b>				
Până în săptămâna 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Până în săptămâna 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Modificarea medie absolută a greutateii corporale (kg) față de momentul inițial</b>				
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
<b>Modificarea medie absolută a IMC (kg/m<sup>2</sup>) față de momentul inițial</b>				
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
<b>Modificarea medie a scorului Z față de momentul inițial</b>				
Scor Z greutate corporală raportată la vârstă, în săptămâna 48 <sup>e</sup>	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 <sup>e</sup>	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

<sup>a</sup> Diferența de tratament = efectul ivacaftorului – efectul placebo

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

<sup>c</sup> Datele din studiul 1 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 2 au fost obținute din CFQ-R pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani.

<sup>d</sup> Raportul riscurilor pentru intervalul de timp până la prima exacerbare pulmonară

<sup>e</sup> La subiecții cu vârsta sub 20 ani (grafice de creștere CDC)

#### Studiul 5: studiu la pacienții cu FC care prezintă mutații de sincronizare non-G551D

Studiul 5 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 durata 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 durata 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 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 (ÎI 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 5 (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 7. 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 7. Efectul ivacaftorului asupra variabilelor de eficacitate la nivelul populației generale și pentru mutațiile CFTR specifice**

<b>Modificarea absolută în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV<sub>1</sub></b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Scorul CFQ-R în domeniul respirator (puncte)</b>
<b>Până în săptămâna 8</b>	<b>În săptămâna 8</b>	<b>Până în săptămâna 8</b>
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)
<b>Pacienți grupați după tipul mutațiilor (n)</b>		
Rezultate prezentate ca medie (minim, maxim) în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial la pacienții tratați cu ivacaftor în săptămâna 8*:		
<b>Mutație (n)</b>	<b>Modificarea absolută în ceea ce privește concentrația de clorură în transpirație (mmol/l)</b>	<b>Modificarea absolută în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV<sub>1</sub> (puncte procentuale)</b>
	<b>În săptămâna 8</b>	<b>În săptămâna 8</b>
<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 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (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 <sup>††</sup> (-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 5, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> din partea 2, în săptămâna 16, a fost de -7,4% (5,5%).

### Studiul 3: studiu efectuat la pacienți cu FC și mutația F508del la nivelul genei CFTR

Studiul 3 (partea A) a fost un studiu de fază 2 cu grup paralel, placebo-controlat, dublu-orb, cu randomizare în raport de 4:1, cu durata 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 FEV<sub>1</sub> ≥ 40%.

Modificarea medie absolută de la momentul inițial până în săptămâna 16 în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV<sub>1</sub> (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 (ÎI 95%: -0,6; 4,1); această diferență nu a fost semnificativă statistic ( $p = 0,15$ ).

#### Studiul 4: studiu deschis, de extensie

În cadrul studiului 4, pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile 1 și 2 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 1 au fost transferați în studiul 4, 67 în grupul cu placebo/ivacaftor și 77 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor. Patruzeci și opt (48) pacienți din studiul 2 au fost transferați în studiul 4, 22 în grupul cu placebo/ivacaftor și 26 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor.

Tabelul 8 arată rezultatele modificării medii (DS) absolute a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> pentru ambele grupuri de pacienți. Pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor, valoarea procentuală anticipată inițială a FEV<sub>1</sub> este aceea din cadrul studiului 4, în timp ce pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor valoarea inițială este aceea din cadrul studiilor 1 și 2.

**Tabelul 8. Efectul ivacaftorului asupra valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> în cadrul studiului 4**

Studiul și grupul de tratament inițial	Durata tratamentului cu ivacaftor (săptămâni)	Modificarea absolută a valorii procentuale anticipate a FEV <sub>1</sub> comparativ cu valoarea anticipată inițială (puncte procentuale)	
		N	Medie (DS)
<b>Studiul 1</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Studiul 2</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	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.

<sup>†</sup> 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 FEV<sub>1</sub> a fost comparată cu valoarea inițială din cadrul studiului 4, pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor (n=72) care au fost transferați din studiul 1, modificarea medie (DS) absolută a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> 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 2, 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 FEV<sub>1</sub>, până în săptămâna 144. Nu au existat îmbunătățiri suplimentare în cadrul studiului 4 (din săptămâna 48 până în săptămâna 144).

Pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor în cadrul studiului 1, 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 4 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 1, 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 4, 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 2, numărul de evenimente a fost, în general, scăzut.

#### *Studiul 6: studiu efectuat la pacienți cu FC care prezintă o mutație R117H a genei CFTR*

Studiul 6 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> (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 tratați cu ivacaftor). Tratamentul cu ivacaftor a determinat o modificare medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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*; 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. 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. Pentru date suplimentare, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tezacaftor/ivacaftor.



Eficacitatea și siguranța ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienții 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 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, 4 și, respectiv, 8 săptămâni. Pacienții din toate studiile au fost eligibili pentru a intra în studiile de tranziție, în regim deschis, cu durata de 96 săptămâni. Pentru date suplimentare, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

## 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, 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. Pentru date suplimentare, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tezacaftor/ivacaftor.

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

Farmacocinetica, eficacitatea și siguranța la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani (vârsta medie 9,3 ani) care erau homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație minim funcțională au fost evaluate în cadrul unui studiu deschis, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la 66 pacienți. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru informații suplimentare.

## **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 10600 (5260) ng\*oră/ml și, respectiv, de 768 (233) ng/ml. La fiecare interval de dozare de 12 ore, concentrațiile plasmatiche 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 subiecții adulți sănătoși. Raportul mediilor geometrice calculate prin metoda celor mai mici pătrate ( $\bar{I}$  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 plasmatiche, 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 735 [331] ng/ml), dar o creștere de aproximativ două ori a  $ASC_{0-\infty}$  a ivacaftorului (medie [ $\pm$ DS] de 16800 [6140] ng x 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 administrat în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor sau 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, nici în monoterapie, nici în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor sau cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Într-un studiu farmacocinetic la om efectuat cu ivacaftor în monoterapie, 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. Se recomandă prudență când se administrează ivacaftor, în monoterapie sau în cadrul schemelor terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor sau cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, 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, în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor sau cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, sunt similari între bărbați și femei.

### *Vârșnici*

Studiile clinice efectuate cu ivacaftor în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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 plasmatiche de ivacaftor observate în cadrul studiilor clinice de fază 2 și 3, așa cum a fost determinată folosind analiza farmacocinetică (FC) populațională, este prezentată în funcție de grupe de vârstă în Tabelul 9.

**Tabelul 9. Media (DS) expunerii la ivacaftor pe grupe de vârstă**

Grupă de vârstă	Doză	C <sub>min, ss</sub> (ng/ml)	ASC <sub>τ, ss</sub> (ng x oră/ml)
între 6 luni și sub 12 luni (între 5 kg și < 7 kg) *	25 mg o dată la 12 ore	336	5410
între 6 luni și sub 12 luni (între 7 kg și < 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	508 (252)	9140 (4200)
între 12 luni și sub 24 luni (între 7 kg și < 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	440 (212)	9050 (3050)
între 12 luni și sub 24 luni (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	451 (125)	9600 (1800)
între 2 ani și 5 ani (< 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	577 (317)	10500 (4260)
între 2 ani și 5 ani (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	629 (296)	11300 (3820)
între 6 ani și 11 ani <sup>†</sup> (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	641 (329)	10760 (4470)
între 6 ani și 11 ani <sup>†</sup> (≥ 25 kg)	150 mg o dată la 12 ore	958 (546)	15300 (7340)
între 12 ani și 17 ani	150 mg o dată la 12 ore	564 (242)	9240 (3420)
Adulți (≥ 18 ani)	150 mg o dată la 12 ore	701 (317)	10700 (4100)

\* Valori bazate pe date provenite de la un singur pacient; nu s-a raportat deviația standard.

† Expunerile pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani reprezintă predicții bazate pe simulări din modelul farmacocinetic populațional, folosind datele obținute pentru această grupă de vârstă

Expunerea la ivacaftor în cazul administrării în cadrul unei scheme terapeutice cu tezacaftor și cu combinația tezacaftor/elexacaftor este prezentată în Tabelul 10.

**Tabelul 10. Media (DS) expunerii la ivacaftor la administrarea combinată, pe grupe de vârstă**

Grupă de vârstă	Doză	Medie (DS) ivacaftor ASC <sub>0-12 ore, se</sub> (ng x oră/ml)
Copii (între 6 ani și sub 12 ani; < 30 kg) n = 71	tezacaftor 50 mg zilnic/ ivacaftor 75 mg la 12 ore	7100 (1950)
Copii (între 6 ani și sub 12 ani; ≥ 30 kg)* n = 51	tezacaftor 100 mg zilnic/ ivacaftor 150 mg la 12 ore	11800 (3890)
Pacienți adolescenți (între 12 ani și sub 18 ani) n = 97	tezacaftor 100 mg zilnic/ ivacaftor 150 mg la 12 ore	11400 (5500)
Pacienți adulți (18 ani și peste) n = 389		11400 (4140)
Copii (între 6 ani și 12 ani, < 30 kg) n = 36	elexacaftor 100 mg zilnic/ tezacaftor 50 mg zilnic/ ivacaftor 75 mg la 12 ore	9780 (4500)
Copii (între 6 ani și 12 ani, ≥ 30 kg) n = 30	elexacaftor 200 mg zilnic/ tezacaftor 100 mg zilnic/ ivacaftor 150 mg la 12 ore	17500 (4970)
Pacienți adolescenți (între 12 ani și sub 18 ani) n = 69		10600 (3350)
Pacienți adulți (18 ani și peste) n = 186		12100 (4170)

\* Expunerile la pacienții cu greutatea cuprinsă în intervalul ≥ 30 kg și < 40 kg reprezintă predicții bazate pe simulări din modelul farmacocinetic populațional.

### **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 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 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 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 fier (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 F2, Northwood Court, Santry,  
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: 28 aprilie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kalydeco 25 mg granule în plic  
Kalydeco 50 mg granule în plic  
Kalydeco 75 mg granule în plic

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Kalydeco granule este indicat pentru tratamentul sugarilor cu vârsta de cel puțin 4 luni, copiilor mici și copiilor cu greutatea cuprinsă între 5 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 *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* sau *S549R* (vezi pct. 4.4 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.

### Doze

Sugarii cu vârsta de cel puțin 4 luni, copiii mici, copiii, adolescenții și adulții trebuie să primească doze conform Tabelului 1.

**Tabelul 1. Doze recomandate pentru pacienții cu vârsta de 4 luni și peste**

Vârsta	Greutate	Doză	Doză zilnică totală
între 4 luni și sub 6 luni	≥ 5 kg	25 mg granule administrate pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut lipidic	50 mg
6 luni și peste	≥ 5 kg și < 7 kg	25 mg granule administrate pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut lipidic	50 mg
	≥ 7 kg și < 14 kg	50 mg granule administrate pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut lipidic	100 mg
	≥ 14 kg și < 25 kg	75 mg granule administrate pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut lipidic	150 mg
	≥ 25 kg	Vezi RCP pentru Kalydeco comprimate pentru detalii suplimentare	

### *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.

### *Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A*

La administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste, doza de ivacaftor trebuie redusă la un plic (ivacaftor 25 mg pentru pacienții cu o greutate corporală cuprinsă între 5 kg și < 7 kg; ivacaftor 50 mg pentru pacienții cu o greutate corporală cuprinsă între 7 kg și < 14 kg; ivacaftor 75 mg pentru pacienții cu o greutate corporală cuprinsă între 14 kg și < 25 kg de două ori pe săptămână (vezi pct. 4.4 și 4.5).

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste, doza de ivacaftor este cea recomandată mai sus, dar cu administrare o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Din cauza variabilității maturării enzimelor citocromului (CYP) implicate în metabolizarea ivacaftorului, tratamentul cu ivacaftor nu este recomandat în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A la pacienții cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 6 luni, decât dacă beneficiile depășesc riscurile. În astfel de cazuri, doza recomandată este de un plic a 25 mg granule, administrată de două ori pe săptămână sau mai puțin frecvent (vezi pct. 4.4 și 4.5). Intervalele dintre administrarea dozelor trebuie să fie modificate în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

## 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 și 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A). La pacienții cu vârsta de 6 luni și peste cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B), se recomandă o doză redusă de un plic (ivacaftor 25 mg pentru pacienții cu o greutate corporală cuprinsă între 5 kg și < 7 kg; ivacaftor 50 mg pentru pacienții cu o greutate corporală cuprinsă între 7 kg și < 14 kg; ivacaftor 75 mg pentru pacienții cu o greutate corporală cuprinsă între 14 kg și < 25 kg) o dată pe zi. La pacienții cu vârsta de 6 luni și peste cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C), nu există experiențe privind utilizarea ivacaftor și, prin urmare, administrarea acestuia nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. În astfel de cazuri, doza inițială trebuie să fie aceeași cu cea recomandată mai sus, administrată o dată la două zile. Intervalele de dozare trebuie să fie modificate în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Din cauza variabilității maturării enzimelor citocromului (CYP) implicate în metabolizarea ivacaftorului, tratamentul cu ivacaftor nu este recomandat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 6 luni cu insuficiență hepatică, decât dacă beneficiile depășesc riscurile. În astfel de cazuri, doza recomandată este de un plic (ivacaftor 25 mg), administrată o dată pe zi sau mai puțin frecvent. Intervalele dintre administrarea dozelor trebuie să fie modificate în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea ivacaftorului la copiii cu vârsta sub 4 luni nu au fost stabilite. 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 1, 2, 5 și 7 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 6 (vezi pct. 5.1).

În cadrul studiului 5, 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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.

##### Efectul asupra testelor funcționale hepatice

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. Prin urmare, testele funcționale hepatice 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 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. 4.8).

##### Insuficiență hepatică

Administrarea ivacaftorului nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.2 și 5.2). Nu sunt disponibile date de siguranță la sugarii cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 12 luni cu insuficiență hepatică moderată sau severă tratați cu ivacaftor.

##### 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).

##### 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.

## 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 pct. 4.2 și 4.5). Nu sunt disponibile date de siguranță la sugarii cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 12 luni tratați concomitent cu ivacaftor și inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.2 și 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. 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.

## Conținutul în lactoză

Kalydeco 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.

## Conținutul în sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 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 pct. 4.2 și 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 pct. 4.2 și 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.

#### *Ciprofloxacina*

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

#### 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

Nu se cunoaște dacă ivacaftorul și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția ivacaftorului în laptele femelelor lactante de șobolan. Prin urmare, 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%), amețeală (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 la pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor au inclus durere abdominală și creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (vezi pct. 4.4).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 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 2. Reacții adverse**

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoria de frecvență
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior	foarte frecvente
	Rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	foarte frecvente
	Ameteli	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
	Congestie sinusală	frecvente
	Eritem faringian	frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	foarte frecvente
	Diaree	foarte frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor	foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	foarte 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
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor*

Pe parcursul studiilor clinice 1 și 2, 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.

#### Copii și adolescenți

Datele de siguranță pentru ivacaftor au fost evaluate la 6 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 6 luni, la 11 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 12 luni, 19 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și sub 24 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 4 luni 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 2, 5 și 6 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani), studiul 7 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani), și studiul 8 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 24 luni) sunt descrise în Tabelul 3. 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 reparația modificărilor la reluarea terapiei. În studiul 7, tratamentul cu ivacaftor a fost oprit definitiv la un pacient. În studiul 8, niciun pacient nu a prezentat creșteri ale bilirubinei totale sau nu a oprit tratamentul cu ivacaftor din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor în nicio cohortă de vârstă (vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică a valorilor serice crescute ale transaminazelor).



**Tabelul 3: Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la pacienții cu vârsta cuprinsă între 4 luni 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 6 luni și < 12 luni	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
între 4 luni și < 6 luni	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

#### 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

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 5 (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.

#### Efecte farmacodinamice

În cadrul studiilor 1 și 2 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 5, 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 (ÎI 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 6, 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 (ÎI 95% -28; -20). În cadrul analizelor de subgrup în funcție de vârstă, diferența de tratament a fost de -21,87 mmol/l (ÎI 95%: -26,46; -17,28) la pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste și de -27,63 mmol/l (ÎI 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 7 efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani cu o mutație de sincronizare la cel puțin 1 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 (ÎI 95% -58; -36) în săptămâna 24.

În studiul 8, la pacienții cu FC cu vârsta mai mică de 24 luni, modificarea medie absolută față de concentrația inițială de clorură în transpirație a fost de 65,1 mmol/l (ÎI 95%: -74,1, -56,0) 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.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Studiile 1 și 2: 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 1 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 1 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, pacienții din grupul cu placebo au primit 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 2 a evaluat 52 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani la momentul selecționării; media (DS) a greutateii 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<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 10,6 puncte procentuale (8,6; 12,6) în studiul 1 și de 12,5 puncte procentuale (6,6; 18,3) în studiul 2. Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie relativă (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 17,1% (13,9; 20,2) în cadrul studiului 1 și de 15,8% (8,4; 23,2) în cadrul studiului 2. Modificarea medie a FEV<sub>1</sub> (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 1, și de 0,30 l în grupul cu ivacaftor și 0,07 l în grupul cu placebo, în cadrul studiului 2. În ambele studii, îmbunătățirea valorilor FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 1. Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în săptămâna 24, la pacienții cu o valoare a FEV<sub>1</sub> anticipată la momentul inițial mai mare de 90%, a fost de 6,9 puncte procentuale (-3,8; 17,6), în studiul 2.

Rezultatele pentru criteriile finale secundare relevante clinic sunt prezentate în Tabelul 4.

**Tabelul 4. Efectul ivacaftorului asupra altor criterii finale privind eficacitatea în cadrul studiilor 1 și 2**

Criteriul final	Studiul 1		Studiul 2	
	Diferența de tratament <sup>a</sup> (ÎI 95%)	Valoarea <i>p</i>	Diferența de tratament <sup>a</sup> (ÎI 95%)	Valoarea <i>p</i>
<b>Modificarea medie absolută față de momentul inițial în ceea ce privește scorul CFQ-R<sup>b</sup> în domeniul respirator (puncte)<sup>c</sup></b>				
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
<b>Riscul relativ de exacerbare pulmonară</b>				
Până în săptămâna 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Până în săptămâna 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Modificarea medie absolută a greutateii corporale (kg) față de momentul inițial</b>				
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
<b>Modificarea medie absolută a IMC (kg/m<sup>2</sup>) față de momentul inițial</b>				
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
<b>Modificarea medie a scorului Z față de momentul inițial</b>				
Scor Z greutate corporală raportată la vârstă, în săptămâna 48 <sup>e</sup>	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 <sup>e</sup>	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

<sup>a</sup> Diferența de tratament = efectul ivacaftorului – efectul placebo

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

<sup>c</sup> Datele din studiul 1 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 2 au fost obținute din CFQ-R pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani.

<sup>d</sup> Raportul riscurilor pentru intervalul de timp până la prima exacerbare pulmonară

<sup>e</sup> La subiecții cu vârsta sub 20 ani (grafice de creștere CDC)

#### *Studiul 5: studiu efectuat la pacienții cu FC care prezintă mutații de sincronizare non-G551D*

Studiul 5 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 durata 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 durata de 4 până la 8 săptămâni. Nu s-a permis administrarea soluției saline hipertonică 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 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 (ÎI 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 5 (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 5. 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 5. 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 <sub>1</sub>	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	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)
<b>Pacienți grupați după tipul mutațiilor (n)</b>		
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 <sub>1</sub> (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 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (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 <sup>††</sup> (-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 5, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> din partea 2, în săptămâna 16, a fost de -7,4% (5,5%).

### *Studiul 3: studiu efectuat la pacienți cu FC și mutația F508del la nivelul genei CFTR*

Studiul 3 (partea A) a fost un studiu de fază 2 cu grup paralel, placebo-controlat, dublu-orb, cu randomizare în raport de 4:1, cu durata 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 FEV<sub>1</sub> ≥ 40%.

Modificarea medie absolută de la momentul inițial până în săptămâna 16 în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV<sub>1</sub> (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 (ÎI 95%: -0,6; 4,1); această diferență nu a fost semnificativă statistic ( $p = 0,15$ ).

*Studiul 4: studiu deschis, de extensie*

În cadrul studiului 4, pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile 1 și 2 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 1 au fost transferați în studiul 4, 67 în grupul cu placebo/ivacaftor și 77 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor. Patruzeci și opt (48) pacienți din studiul 2 au fost transferați în studiul 4, 22 în grupul cu placebo/ivacaftor și 26 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor.

Tabelul 6 arată rezultatele modificării medii (DS) absolute a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> pentru ambele grupuri de pacienți. Pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor, valoarea procentuală anticipată inițială a FEV<sub>1</sub> este aceea din cadrul studiului 4, în timp ce pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor valoarea inițială este aceea din cadrul studiilor 1 și 2.

**Tabelul 6. Efectul ivacaftorului asupra valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> în cadrul studiului 4**

Studiul și grupul de tratament inițial	Durata tratamentului cu ivacaftor (săptămâni)	Modificarea absolută a valorii procentuale anticipate a FEV <sub>1</sub> comparativ cu valoarea anticipată inițială (puncte procentuale)	
		N	Medie (DS)
<b>Studiul 1</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Studiul 2</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	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.

<sup>†</sup> 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 FEV<sub>1</sub> a fost comparată cu valoarea inițială din cadrul studiului 4, pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor (n = 72) care au fost transferați din studiul 1, modificarea medie (DS) absolută a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> 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 2, 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 FEV<sub>1</sub>, până în săptămâna 144. Nu au existat îmbunătățiri suplimentare în cadrul studiului 4 (din săptămâna 48 până în săptămâna 144).

Pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor în cadrul studiului 1, 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 4 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 1, 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 4, 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 2, numărul de evenimente a fost, în general, scăzut.

#### *Studiul 6: studiu efectuat la pacienți cu FC care prezintă o mutație R117H a genei CFTR*

Studiul 6 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> (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 tratați cu ivacaftor). Tratamentul cu ivacaftor a determinat o modificare medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 7: 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 durata 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 7 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 greutateii, 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 FEV<sub>1</sub> (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/m<sup>2</sup> (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 FEV<sub>1</sub> (criteriu final exploratoriu) de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 1,8 (17,81).

#### *Studiul 8: studiu efectuat la copii cu FC cu vârsta mai mică de 24 luni*

Profilul farmacocinetic, siguranța și eficacitatea ivacaftorului la pacienți cu FC cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 24 luni au fost evaluate la o cohortă completă de pacienți într-un studiu clinic aflat în desfășurare, cu durata de 24 săptămâni, deschis, de fază 3, la pacienți cu vârsta sub 24 luni (studiul 8).

În partea B a studiului 8, au fost înrolați 19 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și sub 24 luni (vârsta medie 15,2 luni la momentul inițial), dintre care 18 pacienți au finalizat perioada de tratament de 24 săptămâni, 11 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și sub 12 luni (vârsta medie 9,0 luni la momentul inițial), toți cei 11 pacienți finalizând perioada de tratament de 24 săptămâni și 6 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 6 luni (vârsta medie 4,5 luni la momentul inițial), toți cei 6 pacienți finalizând perioada de tratament de 24 săptămâni. Pacienților li s-a administrat ivacaftor 25 mg, 50 mg sau 75 mg în funcție de vârsta și de greutatea de la fiecare vizită de studiu (vezi pct. 4.2). Ivacaftor a fost administrat pe cale orală la fiecare 12 ore, împreună cu alimente cu conținut lipidic. Pacienții au continuat terapiile prescrise din standardul de îngrijire pentru FC.

În partea B a studiului 8, criteriul final privind siguranța a fost evaluat pe parcursul a 24 săptămâni (vezi pct. 4.8). Criteriile finale secundare au fost evaluarea farmacocineticii și modificarea absolută față de concentrația inițială de clorură în transpirație pe parcursul a 24 de săptămâni de tratament (vezi Efecte farmacodinamice). Criteriile finale terțiare au inclus indicatori de eficacitate cum sunt elastaza 1 fecală și parametri de creștere.

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 4 luni 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 7.

**Tabelul 7: Efectul ivacaftorului asupra parametrilor de creștere la pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 luni 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	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
Scorul z pentru lungimea raportată la vârstă	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
Scorul z pentru greutatea corporală raportată la lungime	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 4 luni și sub 24 luni, la care au fost disponibile atât valorile inițiale, cât și cele din săptămâna 24, 18 pacienți au prezentat insuficiență pancreatică la momentul inițial (definită ca elastază 1 fecală < 200 μg/g), cu valori medii (DS) ale elastazei 1 fecale la momentul inițial și în săptămâna 24 de 25,5 μg/g (27,6) și respectiv 253,6 μg/g (128,3) (modificare medie absolută [DS] 228,41 μg/g [128,3]). 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.

### Copii și adolescenți

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 10600 (5260) ng\*oră/ml și, respectiv, de 768 (233) ng/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. Prin urmare, ivacaftorul 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 subiecții adulți sănătoși. Raportul mediilor geometrice calculate prin metoda celor mai mici pătrate ( $\bar{I}$  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 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. 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 735 [331] ng/ml), dar o creștere de aproximativ două ori a  $ASC_{0-\infty}$  a ivacaftorului (medie [ $\pm$ DS] de 16800 [6140] ng x 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. Pe baza acestor rezultate, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată se recomandă o schemă modificată de monoterapie cu Kalydeco (vezi pct. 4.2).

Impactul insuficienței hepatice severe (Child-Pugh Clasa C, scor 10 - 15) asupra farmacocineticii ivacaftorului administrat în monoterapie sau în combinație cu tezacaftor 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. Administrarea Kalydeco la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este, prin urmare, recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

### *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 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. 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 plasmatiche de ivacaftor observate în cadrul studiilor clinice de fază 2 și 3, așa cum a fost determinată folosind analiza farmacocinetică (FC) populațională, este prezentată în funcție de grupe de vârstă în Tabelul 8.

**Tabelul 8. Media (DS) expunerii la ivacaftor pe grupe de vârstă**

Grupă de vârstă	Doză	C <sub>min, ss</sub> (ng/ml)	ASC <sub>τ<sub>ss</sub></sub> (ng x oră/ml)
între 4 luni și sub 6 luni (≥ 5 kg)	25 mg o dată la 12 ore	371 (183)	6480 (2520)
între 6 luni și sub 12 luni (între 5 kg și < 7 kg)*	25 mg o dată la 12 ore	336	5410
între 6 luni și sub 12 luni (între 7 kg și < 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	508 (252)	9140 (4200)
între 12 luni și sub 24 luni (între 7 kg și < 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	440 (212)	9050 (3050)
între 12 luni și sub 24 luni (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	451 (125)	9600 (1800)
între 2 ani și 5 ani (< 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	577 (317)	10500 (4260)
între 2 ani și 5 ani (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	629 (296)	11300 (3820)
între 6 ani și 11 ani <sup>†</sup> (între ≥ 14 kg și < 25 kg)	75 mg o dată la 12 ore	641 (329)	10760 (4470)
între 6 ani și 11 ani <sup>†</sup> (≥ 25 kg)	150 mg o dată la 12 ore	958 (546)	15300 (7340)
între 12 ani și 17 ani	150 mg o dată la 12 ore	564 (242)	9240 (3420)
Adulți (≥ 18 ani)	150 mg o dată la 12 ore	701 (317)	10700 (4100)

\* Valori bazate pe date provenite de la un singur pacient; nu s-a raportat deviația standard.

† Expunerile pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani reprezintă predicții bazate pe simulări din modelul farmacocinetic populațional, folosind datele obținute pentru această grupă 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 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**

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**

3 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).

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

### **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 F2, Northwood Court, Santry,  
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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 23 iulie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 aprilie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://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 Ltd.  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co. Armagh BT63 5UA  
Marea Britanie (Irlanda de Nord)

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 acesteia 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).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<p>Studiu de eficacitate de lungă durată, pentru compararea progresiei bolii efectuat la copiii cu FC care prezintă o mutație de sincronizare specificată a genei <i>CFTR</i> și au vârsta cuprinsă între 2 ani și 5 ani la inițierea tratamentului cu Kalydeco față de progresia bolii la cohorta concurentă similară de copii cu FC cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu Kalydeco.</p>	<p>Analiză interimară 1: Decembrie 2017</p> <p>Analiză interimară 2: Decembrie 2019</p> <p>Analiză interimară 3: Decembrie 2021</p> <p>Raport final: Decembrie 2023</p>

**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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 (Ireland) Limited

**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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 F2, Northwood Court, Santry,  
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**

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 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 F2, Northwood Court, Santry,  
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.

Dimineța

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 (Ireland) Limited

**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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 INTERMEDIAR

### 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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 (Ireland) Limited

**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 F2, Northwood Court, Santry,  
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.

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 (Ireland) Limited

## **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* (homozi-goți 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 (heterozigoți 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 *F508del* la nivelul genei *CFTR*. 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 (enumerare 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.

- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut anterior probleme ale rinichilor.
- Kalydeco (administrat ca medicament unic sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), 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 (administrat ca medicament unic sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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 4 luni, întrucât nu se cunoaște dacă administrarea de ivacaftor este sigură și eficientă 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 6 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 cu Kalydeco 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.

Nu se cunoaște dacă ivacaftor se excretă în laptele uman. 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**

	<b>Dimineața</b>	<b>Seara</b>
<b>Kalydeco în monoterapie</b>		
6 ani și peste, $\geq 25$ kg	Un comprimat de Kalydeco 150 mg	Un comprimat Kalydeco 150 mg
<b>Kalydeco în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor</b>		
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, $\geq 30$ 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
<b>Kalydeco în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
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, $\geq 30$ 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

**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
- Țiuit 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

### Reacții adverse suplimentare la copiii și adolescenți

Reacțiile adverse observate la copiii 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 nemenționate 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 de 75 mg conține ivacaftor 75 mg.

#### Kalydeco 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 150 mg 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.
- Film: 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 față.

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 față.

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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  
County Armagh  
BT63 5UA  
Marea Britanie (Irlanda de Nord)

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, United Kingdom (Northern Ireland)**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Τελ/Тlf/Сími/Τηλ/Ρuh:  
+353 (0) 1 761 7299

### **Ελλάδα**

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη  
Εταιρία  
Τηλ: +30 (211) 2120535

### **España**

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

### **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: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

## Prospect: Informații pentru pacient

**Kalydeco 25 mg granule în plic**  
**Kalydeco 50 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 pentru tratamentul sugarilor și copiilor cu vârsta de 4 luni și peste și cu greutatea cuprinsă între 5 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*.

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

##### Nu luați Kalydeco

- dacă copilul dumneavoastră este alergic la ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat 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 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.

- Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră dacă acesta are sau a avut anterior probleme ale rinichilor.
- 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.

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 4 luni, întrucât nu se cunoaște dacă administrarea de ivacaftor este sigură și eficace la acești copii.

## 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 cu Kalydeco, 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 îi spune să nu-l mai utilizeze pe oricare dintre acestea.

Dozele recomandate de Kalydeco sunt prevăzute în Tabelul 1.

**Tabelul 1. Doze recomandate pentru copiii cu vârsta de 4 luni și peste**

<b>Vârstă</b>	<b>Greutate</b>	<b>Doză</b>	<b>Doză zilnică totală</b>
Între 4 luni și sub 6 luni	5 kg și peste	Un plic de Kalydeco cu 25 mg granule administrat pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut de grăsimi	50 mg
6 luni și peste	Între 5 kg și sub 7 kg	Un plic de Kalydeco cu 25 mg granule administrat pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut de grăsimi	50 mg
	Între 7 kg și sub 14 kg	Un plic de Kalydeco cu 50 mg granule administrat pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut de grăsimi	100 mg
	Între 14 kg și sub 25 kg	Un plic de Kalydeco cu 75 mg granule administrat pe cale orală o dată la 12 ore, cu alimente cu conținut de grăsimi	150 mg
	25 kg și peste	Citiți prospectul pentru Kalydeco comprimate	

**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 4 luni și 6 luni:** utilizarea nu este recomandată, dar medicul copilului dumneavoastră va decide dacă este cazul ca acesta să utilizeze acest medicament și ce doză trebuie administrată copilului dumneavoastră.

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.
- Rupeti 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. 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

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)
- Erupție trecătoare pe piele

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

- Secreție nazală
- Durere de urechi, disconfort al urechii
- Țiuit în urechi
- Înroșire a părții interioare a urechii
- Tulburări ale urechii interne (senzație de amețală sau de învârtire)
- Congestie sinusală
- Înroșire în gât
- Formațiuni mamare

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

##### 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

#### Kalydeco 25 mg granule în plic:

Substanța activă este ivacaftor. Fiecare plic conține ivacaftor 25 mg.

#### Kalydeco 50 mg granule în plic:

Substanța activă este ivacaftor. Fiecare plic conține ivacaftor 50 mg.

#### Kalydeco 75 mg granule în plic:

Substanța activă este ivacaftor. 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 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 75 mg granule în plic sunt granule de culoare albă până la albicioasă

Granulele sunt furnizate în plicuri.

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



## **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
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  
County Armagh  
BT63 5UA  
Marea Britanie (Irlanda de Nord)

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, United Kingdom (Northern Ireland)**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Puh:  
+353 (0) 1 761 7299

### **Ελλάδα**

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη  
Εταιρία  
Τηλ: +30 (211) 2120535

### **España**

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

### **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: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.