

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Kalydeco 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg ivacaftor.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 83,6 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ivacaftor.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 167,2 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Kalydeco 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ανοιχτού μπλε χρώματος με σχήμα καψακίου, με εκτυπωμένη την ένδειξη «V 75» με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά και χωρίς καμία ένδειξη στην άλλη (12,7 mm × 6,8 mm σε τροποποιημένο σχήμα δισκίου).

Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ανοιχτού μπλε χρώματος με σχήμα καψακίου, με εκτυπωμένη την ένδειξη «V 150» με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά και χωρίς καμία ένδειξη στην άλλη (16,5 mm × 8,4 mm σε τροποποιημένο σχήμα δισκίου).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα δισκία Kalydeco ενδείκνυνται:

- ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος 25 kg ή άνω με κυστική ίνωση (ΚΙ), που έχουν μια *CFTR* μετάλλαξη *R117H* ή μία από τις ακόλουθες «gating» μεταλλάξεις (ομάδας III) στο γονίδιο «ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης» (*CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ή *S549R* (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).
- σε συνδυαστικό σχήμα με δισκία tezacaftor/ivacaftor για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 6 ετών και άνω με κυστική ίνωση (ΚΙ), οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη

μετάλλαξη *F508del* ή ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και έχουν μια από τις ακόλουθες μεταλλάξεις στο γονίδιο *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* και *3849+10kbC→T*.

- σε συνδυαστικό σχήμα με δισκία ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor για τη θεραπεία ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας 6 ετών και άνω με κυστική ίνωση (ΚΙ), που έχουν τουλάχιστον μία μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Kalydeco θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της κυστικής ίνωσης. Εάν ο γονότυπος του ασθενούς δεν είναι γνωστός, θα πρέπει να εφαρμόζεται μια ακριβής και επικυρωμένη μέθοδος γονοτυπικής ανάλυσης πριν από την έναρξη της θεραπείας για την επιβεβαίωση της παρουσίας μιας μετάλλαξης που αποτελεί ένδειξη στο γονίδιο *CFTR* (βλ. παράγραφο 4.1). Η φάση της παραλλαγής του τμήματος πολυθυμιδίνης (poly-T) που ταυτοποιείται με τη μετάλλαξη *R117H* θα πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές συστάσεις.

Δοσολογία

Ενήλικες, εφήβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω θα πρέπει να λαμβάνουν δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας

	Πρωί	Βράδυ
Ivacaftor ως μονοθεραπεία		
6 ετών και άνω, ≥ 25 kg	Ένα δισκίο ivacaftor 150 mg	Ένα δισκίο ivacaftor 150 mg
Ivacaftor σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor		
6 ετών έως < 12 ετών, < 30 kg	Ένα δισκίο tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Ένα δισκίο ivacaftor 75 mg
6 ετών έως < 12 ετών, ≥ 30 kg	Ένα δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Ένα δισκίο ivacaftor 150 mg
12 ετών και άνω	Ένα δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Ένα δισκίο ivacaftor 150 mg
Ivacaftor σε συνδυασμό με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 ετών έως < 12 ετών, < 30 kg	Δύο δισκία ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg	Ένα δισκίο ivacaftor 75 mg
6 ετών έως < 12 ετών, ≥ 30 kg	Δύο δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg	Ένα δισκίο ivacaftor 150 mg
12 ετών και άνω	Δύο δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Ένα δισκίο ivacaftor 150 mg

Η πρωινή και η βραδινή δόση θα πρέπει να λαμβάνονται με χρονική απόσταση περίπου 12 ωρών μεταξύ τους, μαζί με τροφή που περιέχει λίπος (βλ. «Τρόπος χορήγησης»).

Παράλειψη δόσης

Εάν έχουν περάσει 6 ή λιγότερες ώρες από τη στιγμή που θα λαμβανόταν η πρωινή ή η βραδινή δόση που παραλείφθηκε, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή να τη λάβει το συντομότερο δυνατόν και κατόπιν να πάρει την επόμενη δόση τη συνήθη προγραμματισμένη ώρα. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που συνήθως λαμβάνεται η δόση, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Kalydeco σε συνδυαστικό σχήμα θα πρέπει να δοθούν οδηγίες να μη λαμβάνουν ταυτόχρονα περισσότερες από μία δόσεις οποιουδήποτε από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του CYP3A

Όταν συγχορηγείται με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, η δόση πρέπει να μειώνεται (βλ. Πίνακα 2 για τη συνιστώμενη δόση). Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πίνακας 2: Συστάσεις δοσολογίας για ταυτόχρονη χρήση με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A

	Μέτριοι αναστολείς του CYP3A	Ισχυροί αναστολείς του CYP3A
Ivacaftor ως μονοθεραπεία		
6 ετών και άνω, ≥ 25 kg	Ένα πρωινό δισκίο ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως. Καμία βραδινή δόση.	Ένα πρωινό δισκίο ivacaftor 150 mg δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση περίπου 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Καμία βραδινή δόση.
Ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor		
6 ετών έως < 12 ετών, < 30 kg	Πραγματοποιήστε καθημερινή εναλλάξ χορήγηση το πρωί: <ul style="list-style-type: none"> - την πρώτη ημέρα ένα δισκίο tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg - την επόμενη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 75 mg. Συνεχίστε την καθημερινή εναλλάξ χορήγηση δισκίων. Καμία βραδινή δόση.	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση περίπου 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Καμία βραδινή δόση.
6 ετών έως < 12 ετών, ≥ 30 kg	Πραγματοποιήστε καθημερινή εναλλάξ χορήγηση το πρωί: <ul style="list-style-type: none"> - την πρώτη ημέρα ένα δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως - την επόμενη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 150 mg. Συνεχίστε την καθημερινή εναλλάξ χορήγηση δισκίων. Καμία βραδινή δόση.	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση περίπου 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Καμία βραδινή δόση.
12 ετών και άνω	Πραγματοποιήστε καθημερινή εναλλάξ χορήγηση το πρωί: <ul style="list-style-type: none"> - την πρώτη ημέρα ένα δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg - την επόμενη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 150 mg Συνεχίστε την καθημερινή εναλλάξ χορήγηση δισκίων. Καμία βραδινή δόση.	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση περίπου 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Καμία βραδινή δόση.

	Μέτριοι αναστολείς του CYP3A	Ισχυροί αναστολείς του CYP3A
Ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 ετών έως < 12 ετών, < 30 kg	Πραγματοποιήστε καθημερινή εναλλάξ χορήγηση το πρωί: - την πρώτη ημέρα δύο δισκία ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg - την επόμενη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 75 mg Συνεχίστε την καθημερινή εναλλάξ χορήγηση δισκίων. Καμία βραδινή δόση.	Δύο πρωινά δισκία ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση περίπου 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Καμία βραδινή δόση.
6 ετών έως < 12 ετών, ≥ 30 kg	Πραγματοποιήστε καθημερινή εναλλάξ χορήγηση το πρωί: - την πρώτη ημέρα δύο δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg - την επόμενη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 150 mg Συνεχίστε την καθημερινή εναλλάξ χορήγηση δισκίων. Καμία βραδινή δόση.	Δύο πρωινά δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση περίπου 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Καμία βραδινή δόση.
12 ετών και άνω	Πραγματοποιήστε καθημερινή εναλλάξ χορήγηση το πρωί: - την πρώτη ημέρα δύο δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg - την επόμενη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 150 mg Συνεχίστε την καθημερινή εναλλάξ χορήγηση δισκίων. Καμία βραδινή δόση.	Δύο πρωινά δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση περίπου 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Καμία βραδινή δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Διατίθενται πολύ περιορισμένα δεδομένα για τους ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ivacaftor (χορηγούμενο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ειδικά για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2)

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη ή ίση των 30 ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για το ivacaftor ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη A κατά Child-Pugh).

Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη B κατά Child-Pugh), η δόση του ivacaftor ως μονοθεραπεία θα πρέπει να μειωθεί στα 150 mg άπαξ ημερησίως.

Για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη Γ κατά Child-Pugh), η δόση του ivacaftor ως μονοθεραπεία θα πρέπει να μειωθεί στα 150 mg κάθε δεύτερη ημέρα ή λιγότερο συχνά.

Για χρήση ως βραδινή δόση σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, βλ. Πίνακα 3 για συστάσεις δοσολογικού σχήματος.

Πίνακας 3: Συστάσεις δοσολογίας για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

	Μέτρια (Τάξη Β κατά Child-Pugh)	Σοβαρή (Τάξη Γ κατά Child-Pugh)
Ivacaftor ως μονοθεραπεία		
6 ετών και άνω, ≥ 25 kg	Ένα πρωινό δισκίο ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως. Καμία βραδινή δόση.	Η χρήση δεν συνιστάται, εκτός εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν χρησιμοποιηθεί: ένα πρωινό δισκίο ivacaftor 150 mg κάθε δεύτερη ημέρα ή λιγότερο συχνά. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα. Καμία βραδινή δόση.
Ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor		
6 ετών έως < 12 ετών, < 30 kg	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg άπαξ ημερησίως. Καμία βραδινή δόση.	Η χρήση δεν συνιστάται, εκτός εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν χρησιμοποιηθεί: ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg άπαξ ημερησίως ή λιγότερο συχνά. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα. Καμία βραδινή δόση.
6 ετών έως < 12 ετών, ≥ 30 kg	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως. Καμία βραδινή δόση.	Η χρήση δεν συνιστάται, εκτός εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν χρησιμοποιηθεί: ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως ή λιγότερο συχνά. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα. Καμία βραδινή δόση.

12 ετών και άνω	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως. Καμία βραδινή δόση.	Η χρήση δεν συνιστάται, εκτός εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν χρησιμοποιηθεί: ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως ή λιγότερο συχνά. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα. Καμία βραδινή δόση.
Ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 ετών έως < 12 ετών, < 30 kg	Η χρήση δεν συνιστάται. Το ενδεχόμενο χρήσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν υπάρχει σαφής ιατρική ανάγκη και τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν χρησιμοποιηθεί: εναλλάξ χορήγηση καθημερινά, δηλαδή τη μία ημέρα δύο δισκία ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg και την άλλη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg. Καμία βραδινή δόση.	Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.
6 ετών έως < 12 ετών, ≥ 30 kg	Η χρήση δεν συνιστάται. Το ενδεχόμενο χρήσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν υπάρχει σαφής ιατρική ανάγκη και τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν χρησιμοποιηθεί: εναλλάξ χορήγηση καθημερινά, δηλαδή τη μία ημέρα δύο δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg και την άλλη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg. Καμία βραδινή δόση.	Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.
12 ετών και άνω	Η χρήση δεν συνιστάται. Το ενδεχόμενο χρήσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν υπάρχει σαφής ιατρική ανάγκη και τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων.* Εάν χρησιμοποιηθεί: εναλλάξ χορήγηση καθημερινά, δηλαδή τη μία ημέρα δύο δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg και την άλλη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg. Καμία βραδινή δόση.	Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.*

* Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ivacaftor ως μονοθεραπείας δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 μηνών, ούτε σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, ούτε σε συνδυασμό με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με μια μετάλλαξη *R117H* στο γονίδιο *CFTR*. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα. Τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να σπάζονται πριν την κατάποση, επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν άλλους τρόπους χορήγησης.

Τα δισκία ivacaftor θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή που περιέχει λίπος.

Τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μόνο ασθενείς με ΚΙ που είχαν μια «gating» μετάλλαξη (ομάδας III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*, μετάλλαξη *G970R* ή μετάλλαξη *R117H* σε τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο του γονιδίου *CFTR* περιελήφθησαν στις μελέτες 1, 2, 5 και 6 (βλ. παράγραφο 5.1).

Στη μελέτη 5, συμπεριλήφθησαν τέσσερις ασθενείς με τη μετάλλαξη *G970R*. Σε τρεις από τους τέσσερις ασθενείς η μεταβολή στη δοκιμασία του χλωρίου ιδρώτα ήταν < 5 mmol/l και αυτή η ομάδα δεν εμφάνισε κλινικά σημαντική βελτίωση στον FEV₁ μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας. Δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί η κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με τη μετάλλαξη *G970R* του γονιδίου *CFTR* (βλ. παράγραφο 5.1).

Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από μια μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με ΚΙ, οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*, δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στον FEV₁ κατά τη διάρκεια των 16 εβδομάδων θεραπείας με ivacaftor σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου, η χρήση του ivacaftor ως μονοθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Στη μελέτη 6, έχουν καταδειχθεί λιγότερες ενδείξεις θετικής επίδρασης του ivacaftor για ασθενείς με μια μετάλλαξη *R117H-7T* σχετιζόμενη με λιγότερο σοβαρή νόσο (βλ. παράγραφο 5.1).

Το ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι είναι ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και έχουν μια δεύτερη μετάλλαξη στο γονίδιο *CFTR* η οποία δεν παρατίθεται στην παράγραφο 4.1.

Αυξημένες τρανσαμινάσες και ηπατική βλάβη

Σε ασθενή με κίρρωση και πυλαία υπέρταση, έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια, που οδήγησε σε μεταμόσχευση, ενόσω λαμβανόταν ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Να το χρησιμοποιείτε με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα προχωρημένη ηπατική νόσο (π.χ. κίρρωση, πυλαία υπέρταση) και μόνο εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς, αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Μέτριες αυξήσεις τρανσαμινασών (τρανσαμινάση της αλανίνης [ALT] ή ασπαρτική τρανσαμινάση [AST]) είναι συχνές σε άτομα με ΚΙ. Αυξήσεις των τρανσαμινασών έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν ivacaftor ως μονοθεραπεία και σε συνδυαστικά σχήματα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, αυτές οι αυξήσεις έχουν μερικές φορές συσχετιστεί με ταυτόχρονες αυξήσεις στην ολική χολερυθρίνη. Συνεπώς, συνιστώνται αξιολογήσεις των τρανσαμινασών (ALT και AST) και της ολικής χολερυθρίνης για όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη του ivacaftor, κάθε 3 μήνες κατά το πρώτο έτος της θεραπείας και ετησίως μετέπειτα. Για όλους τους ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου ή αυξήσεων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας. Σε περίπτωση σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών (π.χ. ασθενείς με ALT ή AST > 5 × το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN] ή ALT ή AST > 3 × ULN με χολερυθρίνη > 2 × ULN), η χορήγηση δόσης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να παρακολουθούνται στενά οι εργαστηριακές εξετάσεις έως ότου αποκατασταθούν οι μη φυσιολογικές τιμές. Μετά την αποκατάσταση των αυξήσεων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τη συνέχιση της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση του ivacaftor, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor, δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εκτός εάν τα οφέλη αναμένεται να αντισταθμίσουν τους κινδύνους. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. (βλ. Πίνακα 3 και παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η χρήση του ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor δεν συνιστάται. Το ενδεχόμενο θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν υπάρχει σαφής ιατρική ανάγκη και τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Σε περίπτωση χρήσης του, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε μειωμένη δόση (βλ. Πίνακα 3 και παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση του ivacaftor, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνου

Το ivacaftor, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΙ που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου. Συνεπώς, η χρήση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση δεν συνιστάται. Βλ. παράγραφο 4.5 για αλληλεπιδράσεις με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους.

Συμβάματα εξανθήματος

Η επίπτωση των συμβαμάτων εξανθήματος με το ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ήταν υψηλότερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες, ιδιαίτερα σε

γυναίκες που λάμβαναν ορμονικά αντισυλληπτικά. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιος ρόλος των ορμονικών αντισυλληπτικών στην εκδήλωση εξανθήματος. Για ασθενείς που λαμβάνουν ορμονικά αντισυλληπτικά και αναπτύσσουν εξάνθημα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor και των ορμονικών αντισυλληπτικών. Μετά την υποχώρηση του εξανθήματος, θα πρέπει να εξετάζεται το εάν είναι σκόπιμη η συνέχιση του ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor χωρίς τα ορμονικά αντισυλληπτικά. Εάν το εξάνθημα δεν επανεμφανιστεί, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγείς του CYP3A

Η έκθεση στο ivacaftor μειώνεται σημαντικά και η έκθεση στο elexacaftor και το tezacaftor αναμένεται να μειωθεί από την ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων του CYP3A, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα την απώλεια της αποτελεσματικότητας του ivacaftor. Συνεπώς, δεν συνιστάται η συγχορήγηση του ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναστολείς του CYP3A

Η έκθεση στο ivacaftor, το tezacaftor και το elexacaftor αυξάνεται όταν συγχορηγούνται με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A. Η δόση του ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) πρέπει να προσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. Πίνακα 2 και παραγράφους 4.2 και 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη συγγενών θολεροτήτων/καταρράκτη του φακού χωρίς επίπτωση στην όραση σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ivacaftor και με σχήματα που περιείχαν ivacaftor. Αν και ήταν παρόντες άλλοι παράγοντες κινδύνου σε μερικές περιπτώσεις (όπως χρήση κορτικοστεροειδών και έκθεση σε ακτινοβολία), δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος που να αποδίδεται στη θεραπεία με το ivacaftor. Συνιστώνται αρχικές και επαναληπτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με ivacaftor, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (βλ. παράγραφο 5.3).

Περιεκτικότητα σε λακτόζη

Το Kalydeco περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ivacaftor είναι ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και CYP3A5. Είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A και της P-gp και ένας δυναμικός αναστολέας του CYP2C9. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το ivacaftor δεν είναι υπόστρωμα της P-gp.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ivacaftor

Επαγωγείς του CYP3A

Η συγχορήγηση του ivacaftor με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A, μείωσε την έκθεση σε ivacaftor (AUC) κατά 89% και μείωσε την έκθεση στο υδροξυμεθυλο-ivacaftor (M1) σε μικρότερο βαθμό από ό,τι την έκθεση στο ivacaftor. Η συγχορήγηση του ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A, όπως η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη και το St. John's wort (*Υπερικόν το διάτρητον, Hypericum perforatum*), δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης όταν το ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) χρησιμοποιείται με μέτριους ή ασθενείς επαγωγείς του CYP3A.

Αναστολείς του CYP3A

Το ivacaftor είναι ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A. Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, αύξησε την έκθεση σε ivacaftor (που μετριέται ως περιοχή υπό την καμπύλη [AUC]) κατά 8,5 φορές και αύξησε την έκθεση στο M1 σε μικρότερο βαθμό από ό,τι την έκθεση στο ivacaftor. Συνιστάται μείωση της δόσης του ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) για συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η κετοκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η τελιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη (βλ. Πίνακα 2 και παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η συγχορήγηση με φλουκοναζόλη, έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A, αύξησε την έκθεση σε ivacaftor κατά 3 φορές και αύξησε την έκθεση στο M1 σε μικρότερο βαθμό από ό,τι την έκθεση στο ivacaftor. Συνιστάται μείωση της δόσης του ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μέτριους αναστολείς του CYP3A, όπως η φλουκοναζόλη, η ερυθρομυκίνη και η βεραπαμίλη (βλ. Πίνακα 2 και παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η συγχορήγηση του ivacaftor με χυμό γκρέιπφρουτ, ο οποίος περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν μετρίως το CYP3A, μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο ivacaftor. Θα πρέπει να αποφεύγονται τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ κατά τη θεραπεία με ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, βλ. παράγραφο 4.2).

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης του ivacaftor με μεταφορείς

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το ivacaftor δεν είναι υπόστρωμα του OATP1B1 ή του OATP1B3. Το ivacaftor και οι μεταβολίτες του είναι υποστρώματα της BCRP *in vitro*. Λόγω της υψηλής ενδογενούς διαπερατότητάς του και της μικρής πιθανότητας να απεκκρίνεται άθικτο, η συγχορήγηση αναστολέων της BCRP δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση στο ivacaftor και τον M1-IVA, ενώ τυχόν δυνητικές μεταβολές στις εκθέσεις στον M6-IVA δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές.

Σιπροφλοξασίνη

Η συγχορήγηση της σιπροφλοξασίνης με ivacaftor δεν επηρέασε την έκθεση σε ivacaftor. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης όταν το ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) συγχορηγείται με σιπροφλοξασίνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από το ivacaftor

Η χορήγηση του ivacaftor μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2C9 ή/και της P-gp ή/και του CYP3A, πράγμα που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους επίδραση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Υποστρώματα του CYP2C9

Το ivacaftor μπορεί να αναστείλει το CYP2C9. Ως εκ τούτου, συνιστάται η παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) κατά τη συγχορήγηση της βαρφαρίνης με το ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία μπορεί να αυξηθεί η έκθεση είναι η γλιμεπιρίδη και η γλιπιζίδη. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Διγοξίνη και άλλα υποστρώματα της P-gp

Η συγχορήγηση με διγοξίνη, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα της P-gp, αύξησε την έκθεση σε διγοξίνη κατά 1,3 φορές, σε συμφωνία με ασθενή αναστολή της P-gp από το ivacaftor. Η χορήγηση του ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα της P-gp, πράγμα που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους επίδραση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Απαιτείται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με διγοξίνη ή άλλα υποστρώματα της P-gp με στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους ή τακρόλιμους.

Υποστρώματα του CYP3A

Η συγχορήγηση με (από στόματος) μιδαζολάμη, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A, αύξησε την έκθεση σε μιδαζολάμη κατά 1,5 φορές, σε συμφωνία με ασθενή αναστολή του CYP3A από το ivacaftor. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης των υποστρωμάτων του CYP3A, όπως μιδαζολάμη, αλπραζολάμη, διαζεπάμη ή τριαζολάμη, όταν αυτά συγχορηγούνται με το ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor).

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Το ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) έχει μελετηθεί με από στόματος αντισυλληπτικό οιστρογόνου/προγεστερόνης και βρέθηκε ότι δεν έχει σημαντική επίδραση στις εκθέσεις στο από στόματος αντισυλληπτικό. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης των από στόματος αντισυλληπτικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του ivacaftor στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του ivacaftor κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ivacaftor ή/και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του ivacaftor στο γάλα θηλαζουσών θηλυκών επίμυων. Έτσι, ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με ivacaftor, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για την επίδραση του ivacaftor στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Το ivacaftor είχε μια επίδραση στη γονιμότητα των επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ivacaftor έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το ivacaftor μπορεί να προκαλέσει ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8) και, συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται συμβουλή στους ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω που λάμβαναν ivacaftor είναι κεφαλαλγία (23,9%), στοματοφαρυγγικό άλγος (22,0%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (22,0%), ρινική συμφόρηση (20,2%), κοιλιακό άλγος (15,6%), ρινοφαρυγγίτιδα (14,7%), διάρροια (12,8%), ζάλη (9,2%), εξάνθημα (12,8%) και βακτήρια στα πτύελα (12,8%). Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν στο 12,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ivacaftor έναντι 11,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 6 ετών οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ρινική συμφόρηση (26,5%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (23,5%), αυξήσεις των τρανσαμινασών (14,7%), εξάνθημα (11,8%) και βακτήρια στα πτύελα (11,8%).

Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν ivacaftor περιλαμβάνονταν κοιλιακό άλγος και αυξήσεις των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 4 απεικονίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με ivacaftor ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και μη ελεγχόμενες μελέτες), στις οποίες η διάρκεια της έκθεσης σε ivacaftor κυμαινόταν από 16 εβδομάδες μέχρι 144 εβδομάδες. Στον Πίνακα 4 περιλαμβάνονται επίσης επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή/και σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	πολύ συχνές
	Ρινοφαρυγγίτιδα	πολύ συχνές
	Γρίπη [†]	συχνές
	Ρινίτιδα	συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία [†]	συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	πολύ συχνές
	Ζάλη	πολύ συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωταλγία	συχνές
	Δυσφορία του ωτός	συχνές
	Εμβοές	συχνές
	Υπεραιμία του τυμπανικού υμένα	συχνές
	Αιθουσαία διαταραχή	συχνές
	Συμφόρηση ωτός	όχι συχνές
	Συμφορήσεις του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Στοματοφαρυγγικό άλγος
Ρινική συμφόρηση	πολύ συχνές	
Μη φυσιολογική αναπνοή [†]	συχνές	
Ρινόρροια [†]	συχνές	
Συμφορήσεις κόλπων του προσώπου	συχνές	
Φαρυγγικό ερύθημα	συχνές	
Συριγμός [†]	όχι συχνές	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος	πολύ συχνές
	Διάρροια	πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας [†]	συχνές
	Μετεωρισμός [†]	συχνές
	Ναυτία*	συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξήσεις των τρανσαμινασών	πολύ συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη [†]	συχνές
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη [†]	συχνές
	Ηπατική βλάβη [^]	μη γνωστές
	Αυξήσεις ολικής χολερυθρίνης [^]	μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	πολύ συχνές
	Ακμή [†]	συχνές
	Κνησμός [†]	συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όγκος μαστών	συχνές
	Φλεγμονή μαστών	όχι συχνές
	Γυναικομαστία	όχι συχνές
	Διαταραχή θηλών	όχι συχνές
	Άλγος θηλής μαστού	όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Βακτήρια στα πτύελα	πολύ συχνές
	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη [†]	συχνές
	Αρτηριακή πίεση αυξημένη [†]	όχι συχνές

* Η ανεπιθύμητη ενέργεια και η συχνότητα αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες με το ivacaftor σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor.

[†] Η ανεπιθύμητη ενέργεια και η συχνότητα αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες με το ivacaftor σε συνδυασμό με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

[^] Η ηπατική βλάβη (αυξήσεις της ALT και AST και της ολικής χολερυθρίνης) αναφέρθηκε από δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά, με το ivacaftor σε συνδυασμό με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Η ηπατική βλάβη περιλάμβανε επίσης ηπατική ανεπάρκεια που οδήγησε σε μεταμόσχευση σε έναν ασθενή με προϋπάρχουσα κίρρωση και πυλαία υπέρταση. Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξήσεις τρανσαμινασών

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών 1 και 2 48 εβδομάδων για το ivacaftor ως μονοθεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω, η επίπτωση των μέγιστων αυξήσεων τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 8, > 5 ή >3 × ULN ήταν 3,7%, 3,7% και 8,3% σε ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor και 1,0%, 1,9% και 8,7% σε ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δύο ασθενείς, ένας σε αγωγή με εικονικό φάρμακο και ένας σε αγωγή με ivacaftor διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω αυξημένων τρανσαμινασών, καθένας > 8 × ULN. Κανένας ασθενής υπό αγωγή με ivacaftor δεν εμφάνισε αύξηση τρανσαμινασών > 3 × ULN σχετιζόμενη με αυξημένη ολική χολερυθρίνη > 1,5 × ULN. Σε ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor, οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινασών έως και 5 × ULN αποκαταστάθηκαν χωρίς διακοπή της θεραπείας. Η χορήγηση δόσης του ivacaftor διεκόπη προσωρινά στους περισσότερους ασθενείς με αυξήσεις τρανσαμινασών > 5 × ULN. Σε όλες τις περιπτώσεις όπου διεκόπη προσωρινά η χορήγηση δόσης λόγω αυξημένων τρανσαμινασών και κατόπιν ξανάρχισε, κατέστη δυνατόν να ξαναρχίσει η χορήγηση δόσης του ivacaftor επιτυχώς (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών φάσης 3 (έως και 24 εβδομάδων) για το tezacaftor/ivacaftor, η επίπτωση μέγιστης τρανσαμινασής (ALT ή AST) > 8, > 5 ή > 3 × ULN ήταν 0,2%, 1,0% και 3,4% στους ασθενείς υπό αγωγή με tezacaftor/ivacaftor και 0,4%, 1,0% και 3,4% στους ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Ένας ασθενής (0,2%) υπό αγωγή με τη θεραπεία και 2 ασθενείς (0,4%) υπό αγωγή με το εικονικό φάρμακο διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω αυξημένων τρανσαμινασών. Κανένας από τους ασθενείς υπό αγωγή με tezacaftor/ivacaftor δεν παρουσίασε αύξηση τρανσαμινασής > 3 × ULN που να συσχετίζεται με αυξημένη ολική χολερυθρίνη > 2 × ULN.

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης φάσης 3, 24 εβδομάδων, για το ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, αυτοί οι αριθμοί ήταν 1,5%, 2,5% και 7,9% στους ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor και 1,0%, 1,5% και 5,5% στους ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούσαν αυξήσεις των τρανσαμινασών ήταν 10,9% στους ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor και 4,0% στους ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία στην αγορά, κατά τις οποίες διακόπηκε η θεραπεία λόγω αυξημένων τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.4).

Συμβάματα εξανθήματος

Με τη χρήση του ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor έχουν παρατηρηθεί συμβάματα εξανθήματος, γενικά ήπια έως μέτρια ως προς τη βαρύτητα, και παρουσιάστηκαν πιο συχνά σε γυναίκες ασθενείς υπό αγωγή (16,3%) και σε εκείνες που λάμβαναν ορμονικά αντισυλληπτικά (20,5%). Βλ. παράγραφο 4.4.

Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση

Σε ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor παρατηρήθηκαν γενικά παροδικές και ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης, οι οποίες δεν οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Σε ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor παρατηρήθηκε μια αύξηση από την έναρξη στη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση της τάξης των 3,5 mmHg και 1,9 mmHg, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα ασφάλειας του ivacaftor ως μονοθεραπείας αξιολογήθηκαν σε 6 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών, 11 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών, 19 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 μηνών έως κάτω των 24 μηνών, 34 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2 έως κάτω των 6 ετών, 61 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 6 έως κάτω των 12 ετών και 94 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 έως κάτω των 18 ετών.

Το προφίλ ασφάλειας του ivacaftor (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα) είναι γενικά συνεπές μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών και είναι επίσης συνεπές με των ενηλίκων ασθενών.

Η επίπτωση των αυξήσεων των τρανσαμινασών (ALT ή AST) που παρατηρήθηκαν στις μελέτες 2, 5 και 6 (ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών), στη μελέτη 7 (ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 6 ετών) και τη μελέτη 8 (ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 24 μηνών) περιγράφεται στον Πίνακα 5. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση των αυξήσεων των τρανσαμινασών ήταν παρόμοια μεταξύ της θεραπείας με ivacaftor (15,0%) και του εικονικού φαρμάκου (14,6%). Οι μέγιστες αυξήσεις των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας ήταν γενικά υψηλότερες στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Μεταξύ όλων των πληθυσμών, οι μέγιστες αυξήσεις των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα μετά την προσωρινή διακοπή, και σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις όπου διεκόπη προσωρινά η χορήγηση δόσης λόγω αυξημένων τρανσαμινασών και στη συνέχεια ξεκίνησε εκ νέου, κατέστη δυνατόν να ξαναρχίσει η χορήγηση δόσης του ivacaftor επιτυχώς (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις που υποδηλώνουν επανεμφάνιση των αυξήσεων μετά από επαναχορήγηση δόσης. Στη μελέτη 7, το ivacaftor διακόπηκε οριστικά σε έναν ασθενή. Στη μελέτη 8, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε αύξηση της ολικής χολερυθρίνης ούτε διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με ivacaftor λόγω αυξήσεων των τρανσαμινασών σε καμία από τις δύο ηλικιακές κοόρτες (βλ. παράγραφο 4.4 για τη διαχείριση των αυξημένων τιμών τρανσαμινασών).

Πίνακας 5: Αυξήσεις των τρανσαμινασών σε ασθενείς ηλικίας 4 μηνών έως < 12 ετών που έλαβαν ivacaftor ως μονοθεραπεία

	n	% ασθενών > 3 × ULN	% ασθενών > 5 × ULN	% ασθενών > 8 × ULN
6 έως < 12 ετών	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 έως < 6 ετών	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 έως < 24 μηνών	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 έως < 12 μηνών	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 έως < 6 μηνών	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν είναι διαθέσιμο κανένα ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με ivacaftor. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας και της παρακολούθησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα του αναπνευστικού συστήματος, κωδικός ATC: R07AX02

Μηχανισμός δράσης

Το ivacaftor είναι ένας ενισχυτής της πρωτεΐνης CFTR, δηλ. *in vitro* το ivacaftor αυξάνει την πιθανότητα ανοίγματος του διαύλου της CFTR για την ενίσχυση της μεταφοράς χλωρίου σε συγκεκριμένες «gating» μεταλλάξεις (όπως παρατίθενται στην παράγραφο 4.1) με μειωμένη πιθανότητα ανοίγματος του διαύλου σε σύγκριση με τη φυσιολογική CFTR. Το ivacaftor επίσης ενίσχυσε την πιθανότητα ανοίγματος του διαύλου της R117H-CFTR, η οποία έχει τόσο χαμηλή πιθανότητα ανοίγματος του διαύλου (gating) όσο και μειωμένο πλάτος ρεύματος διαύλου (αγωγιμότητα). Η μετάλλαξη *G970R* προκαλεί ελαττωματικό μάτισμα με αποτέλεσμα ελάχιστη έως καθόλου πρωτεΐνη CFTR στην επιφάνεια του κυττάρου, πράγμα που ενδεχομένως εξηγεί τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε άτομα με αυτή τη μετάλλαξη στη μελέτη 5 (βλ. «Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις» και «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια»).

In vitro αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν σε πειράματα καθήλωσης δυναμικού μεμονωμένου διαύλου ιόντων (patch clamp), με χρήση τμημάτων της επιφάνειας της μεμβράνης από κύτταρα τρωκτικών που εξέφραζαν μεταλλαγμένες μορφές της CFTR, δεν αντιστοιχούν απαραίτητα σε *in vivo* φαρμακοδυναμική απόκριση (π.χ. χλώριο ιδρώτα) ή κλινικό όφελος. Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως ο ακριβής μηχανισμός που οδηγεί στην ενίσχυση της δραστηριότητας «gating» των φυσιολογικών και μερικών μεταλλαγμένων μορφών της CFTR σε αυτό το σύστημα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ivacaftor ως μονοθεραπεία

Στις μελέτες 1 και 2 σε ασθενείς με τη μετάλλαξη *G551D* σε ένα αλληλόμορφο του γονιδίου *CFTR*, το ivacaftor οδήγησε σε ταχείες (15 ημέρες), σημαντικές (η μέση μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 ήταν -48 mmol/l [95% CI -51, -45] και -54 mmol/l [95% CI -62, -47], αντίστοιχα) και σταθερές (στις 48 εβδομάδες) μειώσεις στη συγκέντρωση χλωρίου ιδρώτα.

Στη μελέτη 5, μέρος 1 σε ασθενείς που είχαν μια μη *G551D* «gating» μετάλλαξη στο γονίδιο *CFTR*, η θεραπεία με ivacaftor οδήγησε σε ταχεία (15 ημέρες) και σημαντική μέση μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την τιμή αναφοράς της τάξης των -49 mmol/l (95% CI -57, -41) καθ' όλη τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της θεραπείας. Ωστόσο, σε ασθενείς με τη μετάλλαξη *G970R-CFTR*, η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα την εβδομάδα 8 ήταν -6,25 (6,55) mmol/l. Παρόμοια αποτελέσματα με το μέρος 1 παρατηρήθηκαν στο μέρος 2 της μελέτης. Στην επίσκεψη παρακολούθησης της 4^{ης} εβδομάδας (4 εβδομάδες μετά το τέλος χορήγησης δόσης του ivacaftor), οι μέσες τιμές χλωρίου ιδρώτα για κάθε ομάδα έτειναν προς τα επίπεδα πριν από τη θεραπεία.

Στη μελέτη 6 σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών ή άνω με KI, οι οποίοι είχαν μια μετάλλαξη *R117H* στο γονίδιο *CFTR*, η διαφορά της θεραπείας στη μέση μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την τιμή αναφοράς καθ' όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας ήταν -24 mmol/l (95% CI -28, -20). Σε αναλύσεις υποομάδων κατά ηλικία, η διαφορά της θεραπείας ήταν -21,87 mmol/l (95% CI: -26,46, -17,28) σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω, και -27,63 mmol/l (95% CI: -37,16, -18,10) σε ασθενείς ηλικίας 6-11 ετών. Σε αυτή τη μελέτη εισήχθησαν δύο ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών.

Ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor

Σε ασθενείς ομόζυγους για τη μετάλλαξη *F508del*, η διαφορά της θεραπείας μεταξύ του ivacaftor σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο χλώριο ιδρώτα έως την εβδομάδα 24 ήταν -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4, -8,8).

Σε ασθενείς ετερόζυγους για τη μετάλλαξη *F508del* και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της *CFTR*, η διαφορά της θεραπείας στη μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο χλώριο ιδρώτα έως την εβδομάδα 8 ήταν -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7, -7,3) μεταξύ του tezacaftor/ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου, και -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7, -2,3) μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου.

Σε ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών που ήταν ομόζυγοι ή ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της *CFTR*, η μέση εντός της ομάδας απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την έναρξη στην εβδομάδα 8 ήταν -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3, -9,3) στην ομάδα του tezacaftor/ivacaftor.

Ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Σε ασθενείς με μια μετάλλαξη *F508del* σε ένα αλληλόμορφο και μια μετάλλαξη στο δεύτερο αλληλόμορφο που υποδηλώνει είτε καθόλου παραγωγή πρωτεΐνης *CFTR* είτε πρωτεΐνη *CFTR* που δεν μεταφέρει χλώριο και δεν ανταποκρίνεται στο ivacaftor και τον συνδυασμό tezacaftor/ivacaftor (μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας) *in vitro*, η διαφορά θεραπείας του ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για τη μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 ήταν -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4, -39,3).

Σε ασθενείς ομόζυγους για τη μετάλλαξη *F508del*, η διαφορά θεραπείας του ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor σε σύγκριση με το tezacaftor/ivacaftor για τη μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη στην εβδομάδα 4 ήταν -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1, -40,1).

Σε ασθενείς ετερόζυγους για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη στο δεύτερο αλληλόμορφο με ελάττωμα του διαύλου (gating) ή υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR, η διαφορά θεραπείας του ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor σε σύγκριση με την ομάδα-μάρτυρα (ομάδα μονοθεραπείας με ivacaftor συν ομάδα του tezacaftor/ivacaftor) για τη μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη έως την εβδομάδα 8 ήταν -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1, -20,1).

Σε ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών, ομόζυγους για τη μετάλλαξη *F508del* ή ετερόζυγους για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας, η μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη (n=62) έως την εβδομάδα 24 (n=60) ήταν -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7, -58,2)*. Η μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 (n=59) ήταν -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1, -56,1).

* Δεν υπήρχαν για όλους τους συμμετέχοντες που συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις δεδομένα για όλες τις επισκέψεις παρακολούθησης, ιδιαίτερα από την εβδομάδα 16 και μετά. Η δυνατότητα συλλογής δεδομένων την εβδομάδα 24 παρεμποδίστηκε από την πανδημία της COVID-19. Τα δεδομένα της εβδομάδας 12 επηρεάστηκαν λιγότερο από την πανδημία.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ivacaftor ως μονοθεραπεία

Μελέτες 1 και 2: μελέτες σε ασθενείς με ΚΙ με «gating» μεταλλάξεις G551D

Η αποτελεσματικότητα του ivacaftor αξιολογήθηκε σε δύο φάσης 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες κλινικά σταθερών ασθενών με ΚΙ που είχαν τη μετάλλαξη *G551D* στο γονίδιο *CFTR* σε τουλάχιστον 1 αλληλόμορφο και είχαν $FEV_1 \geq 40\%$ του προβλεπόμενου.

Οι ασθενείς σε αμφοτέρες τις μελέτες τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε 150 mg ivacaftor είτε εικονικό φάρμακο κάθε 12 ώρες με τροφές που περιείχαν λίπος, για 48 εβδομάδες επιπρόσθετα με τις συνταγογραφηθείσες για την ΚΙ θεραπείες τους (π.χ. τομπραμυκίνη, δορνάση άλφα). Η χρήση εισπνεόμενου υπερτονικού χλωριούχου νατρίου δεν επιτρεπόταν.

Η μελέτη 1 αξιολόγησε 161 ασθενείς που ήταν ηλικίας 12 ετών ή άνω. 122 (75,8%) ασθενείς είχαν τη μετάλλαξη *F508del* στο δεύτερο αλληλόμορφο. Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου χρησιμοποίησαν κάποια φαρμακευτικά προϊόντα σε υψηλότερη συχνότητα από την ομάδα του ivacaftor. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα περιλάμβαναν τη δορνάση άλφα (73,1% έναντι 65,1%), τη σαλβουταμόλη (53,8% έναντι 42,2%), την τομπραμυκίνη (44,9% έναντι 33,7%) και τις σαλμετερόλη/φλουτικαζόνη (41,0% έναντι 27,7%). Κατά την έναρξη, ο μέσος προβλεπόμενος FEV_1 ήταν 63,6% (εύρος: 31,6% έως 98,2%) και η μέση ηλικία ήταν 26 ετών (εύρος: 12 έως 53 ετών).

Η μελέτη 2 αξιολόγησε 52 ασθενείς που ήταν ηλικίας 6 έως 11 ετών στη διαλογή. Το μέσο (SD) σωματικό βάρος ήταν 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8%) ασθενείς είχαν τη μετάλλαξη *F508del* στο δεύτερο αλληλόμορφο. Κατά την έναρξη, ο μέσος προβλεπόμενος FEV_1 ήταν 84,2% (εύρος: 44,0% έως 133,8%) και η μέση ηλικία ήταν 9 ετών (εύρος: 6 έως 12 ετών). 8 (30,8%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 4 (15,4%) ασθενείς στην ομάδα του ivacaftor είχαν FEV_1 μικρότερο από το 70% του προβλεπόμενου κατά την έναρξη.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σε αμφοτέρες τις μελέτες ήταν η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV_1 σε 24 εβδομάδες θεραπείας.

Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή (95% CI) στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV_1 από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 ήταν 10,6 ποσοστιαίες μονάδες (8,6, 12,6) στη μελέτη 1 και 12,5 ποσοστιαίες μονάδες (6,6, 18,3) στη μελέτη 2. Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου για τη μέση σχετική μεταβολή (95% CI) στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV_1 από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 ήταν 17,1% (13,9, 20,2) στη μελέτη 1 και 15,8% (8,4, 23,2) στη μελέτη 2. Η μέση μεταβολή από την

τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 στον FEV₁ (L) ήταν 0,37 L στην ομάδα του ivacaftor και 0,01 L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1 και 0,30 L στην ομάδα του ivacaftor και 0,07 L στην ομάδα εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 2. Σε αμφότερες τις μελέτες, οι βελτιώσεις στον FEV₁ ήταν ταχείας έναρξης (ημέρα 15) και παρέμειναν και για τις 48 εβδομάδες.

Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή (95% CI) στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών στη μελέτη 1 ήταν 11,9 ποσοστιαίες μονάδες (5,9, 17,9). Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή (95% CI) στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 σε ασθενείς με τιμή αναφοράς προβλεπόμενου FEV₁ μεγαλύτερη από 90% στη μελέτη 2 ήταν 6,9 ποσοστιαίες μονάδες (-3,8, 17,6).

Τα αποτελέσματα για κλινικά σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Επίδραση του ivacaftor για άλλα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας στις μελέτες 1 και 2

Τελικό σημείο	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	Διαφορά θεραπείας ^α (95% CI)	Τιμή P	Διαφορά θεραπείας ^α (95% CI)	Τιμή P
Μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R^β (μονάδες)^γ				
Έως την εβδομάδα 24	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Έως την εβδομάδα 48	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Σχετικός κίνδυνος πνευμονικής παρόξυνσης				
Έως την εβδομάδα 24	0,40 ^δ	0,0016	Δ.Α.	Δ.Α.
Έως την εβδομάδα 48	0,46 ^δ	0,0012	Δ.Α.	Δ.Α.
Μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο σωματικό βάρος (kg)				
Την εβδομάδα 24	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Την εβδομάδα 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο δείκτη μάζας του σώματος (kg/m²)				
Την εβδομάδα 24	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Την εβδομάδα 48	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις βαθμολογίες z				
Βαθμολογία z του βάρους για την ηλικία την εβδομάδα 48 ^ε	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
Βαθμολογία z του δείκτη μάζας του σώματος (BMI) για την ηλικία την εβδομάδα 48 ^ε	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, Δ.Α.: Δεν αναλύθηκε λόγω χαμηλής επίπτωσης συμβαμάτων

^α Διαφορά θεραπείας = επίδραση του ivacaftor – επίδραση του εικονικού φαρμάκου

^β CFQ-R: Ερωτηματολόγιο Κυστικής Ίνωσης-Αναθεωρημένο, μια ειδική με την υγεία μέτρηση ποιότητας ζωής για την ΚΙ.

^γ Τα δεδομένα της μελέτης 1 συγκεντρώθηκαν από το CFQ-R για ενήλικες/εφήβους και το CFQ-R για παιδιά ηλικίας 12 έως 13 ετών. Τα δεδομένα της μελέτης 2 ελήφθησαν από το CFQ-R για παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών.

^δ Σχετικός κίνδυνος για τον χρόνο έως την πρώτη πνευμονική παρόξυνση

^ε Σε άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών (γραφήματα ανάπτυξης CDC)

Μελέτη 5: μελέτη σε ασθενείς με ΚΙ με μη G551D «gating» μεταλλάξεις

Η μελέτη 5 ήταν μια φάσης 3, δύο μερών, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη (μέρος 1), ακολουθούμενη από μια ανοιχτής επισήμανσης περίοδο επέκτασης 16 εβδομάδων (μέρος 2), για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ivacaftor σε ασθενείς με ΚΙ, ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι έχουν μια μετάλλαξη G970R ή μια μη G551D «gating» μετάλλαξη στο γονίδιο CFTR (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P ή G1349D).

Στο μέρος 1, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε 150 mg ivacaftor είτε εικονικό φάρμακο κάθε 12 ώρες με τροφές που περιείχαν λίπος, για 8 εβδομάδες επιπρόσθετα με τις συνταγογραφηθείσες για την ΚΙ θεραπείες τους, και μεταφέρθηκαν στην άλλη θεραπεία για τις

δεύτερες 8 εβδομάδες μετά από μια περίοδο κάθαρσης διάρκειας 4 έως 8 εβδομάδων. Η χρήση εισπνεόμενου υπερτονικού αλατούχου διαλύματος δεν επιτρεπόταν. Στο μέρος 2, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ivacaftor όπως αναφέρεται στο μέρος 1 για 16 πρόσθετες εβδομάδες. Η διάρκεια της συνεχούς θεραπείας με ivacaftor ήταν 24 εβδομάδες για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο μέρος 1 με την ακολουθία θεραπείας εικονικού φαρμάκου/ivacaftor και 16 εβδομάδες για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο μέρος 1 με την ακολουθία θεραπείας ivacaftor/εικονικού φαρμάκου.

Τριάντα εννέα ασθενείς (μέση ηλικία 23 έτη) με τιμή αναφοράς για τον $FEV_1 \geq 40\%$ του προβλεπόμενου (μέσος FEV_1 78% του προβλεπόμενου [εύρος: 43% έως 119%]) εισήχθησαν. Εξήντα δύο τοις εκατό (24/39) από αυτούς έφεραν τη μετάλλαξη *F508del-CFTR* στο δεύτερο αλληλόμορφο. Συνολικά, 36 ασθενείς συνέχισαν στο μέρος 2 (18 ανά ακολουθία θεραπείας).

Στο μέρος 1 της μελέτης 5, το μέσο ποσοστό προβλεπόμενου FEV_1 στην τιμή αναφοράς σε ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο ήταν 79,3%, ενώ σε ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor αυτή η τιμή ήταν 76,4%. Η μέση συνολική τιμή μετά την έναρξη ήταν 76,0% και 83,7%, αντίστοιχα. Η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 8 στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV_1 (πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας) ήταν 7,5% στην περίοδο του ivacaftor και -3,2% στην περίοδο του εικονικού φαρμάκου. Η παρατηρούμενη διαφορά θεραπείας (95% CI) μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου ήταν 10,7% (7,3, 14,1) ($P < 0,0001$).

Η επίδραση του ivacaftor στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης 5 (συμπεριλαμβανομένων των δευτερευόντων τελικών σημείων, απόλυτη μεταβολή στον ΔΜΣ στις 8 εβδομάδες θεραπείας και απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R καθ' όλη τη διάρκεια των 8 εβδομάδων θεραπείας) και ανά συγκεκριμένη μετάλλαξη (απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα και το ποσοστό προβλεπόμενου FEV_1 την εβδομάδα 8) παρατίθεται στον Πίνακα 7. Με βάση κλινικές (ποσοστό προβλεπόμενου FEV_1) και φαρμακοδυναμικές (χλώριο ιδρώτα) αποκρίσεις στο ivacaftor, η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με τη μετάλλαξη *G970R* δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί.

Πίνακας 7: Επίδραση του ivacaftor για μεταβλητές αποτελεσματικότητας στο συνολικό πληθυσμό και για συγκεκριμένες μεταλλάξεις CFTR

Απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV ₁		ΔΜΣ (kg/m ²)	Βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)
Έως την εβδομάδα 8		Την εβδομάδα 8	Έως την εβδομάδα 8
Όλοι οι ασθενείς (N=39) Τα αποτελέσματα παρατίθενται ως μέση (95% CI) μεταβολή από την τιμή αναφοράς των ασθενών υπό αγωγή με ivacaftor έναντι των ασθενών υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο:			
10,7 (7,3, 14,1)		0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται βάσει του τύπου της μετάλλαξης (n) Τα αποτελέσματα παρατίθενται ως μέση (ελάχιστη, μέγιστη) μεταβολή από την τιμή αναφοράς για τους ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor την εβδομάδα 8*:			
Μετάλλαξη (n)	Απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα (mmol/l)		Απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV ₁ (ποσοστιαίες μονάδες)
	Την εβδομάδα 8		Την εβδομάδα 8
G1244E (5)	-55 (-75, -34)		8 (-1, 18)
G1349D (2)	-80 (-82, -79)		20 (3, 36)
G178R (5)	-53 (-65, -35)		8 (-1, 18)
G551S (2)	-68 [†]		3 [†]
G970R [#] (4)	-6 (-16, -2)		3 (-1, 5)
S1251N (8)	-54 (-84, -7)		9 (-20, 21)
S1255P (2)	-78 (-82, -74)		3 (-1, 8)
S549N (6)	-74 (-93, -53)		11 (-2, 20)
S549R (4)	-61 ^{††} (-71, -54)		5 (-3, 13)

* Δεν πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος λόγω του μικρού αριθμού των συγκεκριμένων μεταλλάξεων.

[†] Ανταποκρίνεται σε αποτελέσματα από τον έναν ασθενή με τη μετάλλαξη G551S με δεδομένα στο χρονικό σημείο των 8 εβδομάδων.

^{††} n = 3 για την ανάλυση της απόλυτης μεταβολής στο χλώριο ιδρώτα.

[#] Προκαλεί ελαττωματικό μάτισμα με αποτέλεσμα ελάχιστη έως καθόλου πρωτεΐνη CFTR στην επιφάνεια του κυττάρου.

Στο μέρος 2 της μελέτης 5, η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ μετά από 16 εβδομάδες (ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με την ακολουθία θεραπείας ivacaftor/εικονικού φαρμάκου στο μέρος 1) της συνεχούς θεραπείας με ivacaftor ήταν 10,4% (13,2%). Στην επίσκεψη παρακολούθησης, 4 εβδομάδες μετά το τέλος χορήγησης δόσης του ivacaftor, η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την εβδομάδα 16 του μέρους 2 ήταν -5,9% (9,4%). Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με την ακολουθία θεραπείας εικονικού φαρμάκου/ivacaftor στο μέρος 1 υπήρξε μια περαιτέρω μέση (SD) μεταβολή της τάξης του 3,3% (9,3%) στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ μετά τις πρόσθετες 16 εβδομάδες θεραπείας με ivacaftor. Στην επίσκεψη παρακολούθησης, 4 εβδομάδες μετά το τέλος χορήγησης δόσης του ivacaftor, η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την εβδομάδα 16 του μέρους 2 ήταν -7,4% (5,5%).

Μελέτη 3: μελέτη σε ασθενείς με KI με τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR

Η μελέτη 3 (μέρος A) ήταν μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 16 εβδομάδων με τυχαιοποίηση 4:1, φάσης 2, παράλληλων ομάδων του ivacaftor (150 mg κάθε 12 ώρες) σε 140 ασθενείς με KI ηλικίας 12 ετών και άνω που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR και που είχαν FEV₁ ≥ 40% του προβλεπόμενου.

Η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 16 στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ (πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας) ήταν 1,5 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του ivacaftor και -0,2 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας για το ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,7 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI -0,6, 4,1), αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (P = 0,15).

Μελέτη 4: ανοιχτής επισημάνσης μελέτη επέκτασης

Στη μελέτη 4, ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία στις μελέτες 1 και 2 με εικονικό φάρμακο άλλαξαν σε ivacaftor, ενώ ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ivacaftor συνέχισαν να το λαμβάνουν για τουλάχιστον 96 εβδομάδες, δηλαδή, η διάρκεια της θεραπείας με ivacaftor ήταν τουλάχιστον 96 εβδομάδες για τους ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/ivacaftor και τουλάχιστον 144 εβδομάδες για τους ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor.

Εκατόν σαράντα τέσσερις (144) ασθενείς από τη μελέτη 1 μεταφέρθηκαν στη μελέτη 4, 67 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/ivacaftor και 77 στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor. Σαράντα οκτώ (48) ασθενείς από τη μελέτη 2 μεταφέρθηκαν στη μελέτη 4, 22 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/ivacaftor και 26 στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor.

Ο Πίνακας 8 δείχνει τα αποτελέσματα της μέσης (SD) απόλυτης μεταβολής στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ για αμφοτέρους τις ομάδες των ασθενών. Για τους ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/ivacaftor η τιμή αναφοράς του ποσοστού προβλεπόμενου FEV₁ είναι εκείνη της μελέτης 4, ενώ για τους ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor η τιμή αναφοράς είναι εκείνη των μελετών 1 και 2.

Πίνακας 8: Επίδραση του ivacaftor στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ στη μελέτη 4

Αρχική μελέτη και ομάδα θεραπείας	Διάρκεια της θεραπείας με ivacaftor (εβδομάδες)	Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV ₁ (ποσοστιαίες μονάδες)	
		N	Μέση (SD)
Μελέτη 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Εικονικό φάρμακο	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Μελέτη 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Εικονικό φάρμακο	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Η θεραπεία πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της τυφλής, ελεγχόμενης, φάσης 3 μελέτης 48 εβδομάδων.

[†] Μεταβολή από την τιμή αναφοράς της προηγούμενης μελέτης μετά από θεραπεία 48 εβδομάδων με εικονικό φάρμακο.

Όταν η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ συγκρίνεται με την τιμή αναφοράς από τη μελέτη 4 για τους ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor (n=72), που μεταφέρθηκαν από τη μελέτη 1, η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ ήταν 0,0% (9,05), ενώ για τους ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor (n=25), που μεταφέρθηκαν από τη μελέτη 2, το ποσοστό αυτό ήταν 0,6% (9,1). Αυτό δείχνει ότι οι ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor διατήρησαν τη βελτίωση στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 48 της αρχικής μελέτης (ημέρα 0 έως την εβδομάδα 48) έως την εβδομάδα 144. Δεν παρατηρήθηκαν επιπρόσθετες βελτιώσεις στη μελέτη 4 (εβδομάδα 48 έως την εβδομάδα 144).

Για τους ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/ivacaftor από τη μελέτη 1, η ετησιοποιημένη αναλογία των πνευμονικών παροξύνσεων ήταν υψηλότερη στην αρχική μελέτη όταν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (1,34 συμβάματα/έτος), από ό, τι κατά τη διάρκεια της μεταγενέστερης μελέτης 4 όταν οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στο ivacaftor (0,48 συμβάματα/έτος καθ' όλη τη διάρκεια από την ημέρα 1 έως την εβδομάδα 48 και 0,67 συμβάματα/έτος καθ' όλη τη διάρκεια από την εβδομάδα 48 έως την 96). Για τους ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor από τη μελέτη 1, η ετησιοποιημένη αναλογία των πνευμονικών παροξύνσεων ήταν 0,57 συμβάματα/έτος

καθ' όλη τη διάρκεια από την ημέρα 1 έως την εβδομάδα 48, όταν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία με ivacaftor. Όταν μεταφέρθηκαν στη μελέτη 4, η αναλογία των ετησιοποιημένων πνευμονικών παροξύνσεων ήταν 0,91 συμβάματα/έτος καθ' όλη τη διάρκεια από την ημέρα 1 έως την εβδομάδα 48 και 0,77 συμβάματα/έτος καθ' όλη τη διάρκεια από την εβδομάδα 48 έως την 96.

Για τους ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τη μελέτη 2 ο αριθμός των συμβαμάτων ήταν, συνολικά, χαμηλός.

Μελέτη 6: μελέτη σε ασθενείς με KI με μια μετάλλαξη R117H στο γονίδιο CFTR

Η μελέτη 6 αξιολόγησε 69 ασθενείς ηλικίας 6 ετών ή άνω. 53 (76,8%) ασθενείς είχαν τη μετάλλαξη *F508del* στο δεύτερο αλληλόμορφο. Η επιβεβαιωμένη παραλλαγή poly-T με τη μετάλλαξη *R117H* ήταν 5T σε 38 ασθενείς και 7T σε 16 ασθενείς. Κατά την έναρξη, ο μέσος προβλεπόμενος FEV₁ ήταν 73% (εύρος: 32,5% έως 105,5%) και η μέση ηλικία ήταν τα 31 έτη (εύρος: 6 έως 68 έτη). Η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ (πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας) ήταν 2,57 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του ivacaftor και 0,46 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η εκτιμώμενη διαφορά της θεραπείας για το ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 2,1 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI -1,1, 5,4).

Διεξήχθη μια προγραμματισμένη ανάλυση υποομάδων σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω (26 ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο και 24 υπό αγωγή με ivacaftor). Η θεραπεία με ivacaftor είχε ως αποτέλεσμα μια μέση απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ έως την εβδομάδα 24 της τάξης των 4,5 ποσοστιαίων μονάδων στην ομάδα του ivacaftor έναντι -0,46 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η εκτιμώμενη διαφορά της θεραπείας για το ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 5,0 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI 1,1, 8,8).

Σε μια ανάλυση υποομάδων σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη γενετική παραλλαγή *R117H-5T* η διαφορά στη μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου ήταν 5,3% (95% CI 1,3, 9,3). Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη γενετική παραλλαγή *R117H-7T*, η διαφορά της θεραπείας μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,2% (95% CI -8,1, 8,5).

Για τις δευτερεύουσες μεταβλητές αποτελεσματικότητας, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές της θεραπείας για το ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου στην απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον ΔΜΣ την εβδομάδα 24 ή στον χρόνο έως την πρώτη πνευμονική παρόξυνση. Διαφορές της θεραπείας παρατηρήθηκαν στην απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R έως την εβδομάδα 24 (η διαφορά της θεραπείας για το ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 8,4 [95% CI 2,2, 14,6] μονάδες) και για τη μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο χλώριο ιδρώτα (βλ. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις).

Ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ivacaftor σε ένα συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor σε ασθενείς με KI ηλικίας 12 ετών και άνω αξιολογήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες: μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 24 εβδομάδων με 504 ασθενείς οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με ivacaftor, διασταυρούμενη μελέτη 2 περιόδων, 3 θεραπειών, 8 εβδομάδων με 244 ασθενείς οι οποίοι ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR. Η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του συνδυαστικού σχήματος αξιολογήθηκαν επίσης και στους δύο πληθυσμούς ασθενών, σε μια ανοιχτής επισήμανσης, κυλιόμενη, μακροχρόνια μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων. Για επιπλέον δεδομένα, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τον συνδυασμό tezacaftor/ivacaftor.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ivacaftor σε ένα συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω καταδείχθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (οι ασθενείς ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη με ελάχιστη λειτουργία στο δεύτερο αλληλόμορφο, n = 403) και ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο (οι ασθενείς ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del*, n = 107, ή ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη «gating» ή υπολειπόμενης λειτουργίας της CFTR στο δεύτερο αλληλόμορφο, n = 258) διάρκειας 24, 4 και 8 εβδομάδων, αντίστοιχα. Ασθενείς και από τις δύο μελέτες ήταν επιλέξιμοι για ένταξη σε μια κυλιόμενη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, 96 εβδομάδων. Για επιπλέον δεδομένα, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τον συνδυασμό ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών (μέση ηλικία 8,6 έτη) αξιολογήθηκαν σε μια διπλά τυφλή δοκιμή φάσης 3, 8 εβδομάδων, με 67 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν 4:1 είτε στην ομάδα του ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor είτε σε μια τυφλοποιημένη ομάδα. Σαράντα δύο ασθενείς ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* (F/F) και 12 ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της (F/RF). Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι για ένταξη σε μια κυλιόμενη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, 96 εβδομάδων. Για συμπληρωματικά δεδομένα, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το tezacaftor/ivacaftor.

Ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών (μέση ηλικία κατά την έναρξη 9,3 έτη) που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* ή ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια μετάλλαξη ελάχιστης λειτουργίας αξιολογήθηκαν σε μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη 24 εβδομάδων με 66 ασθενείς. Για συμπληρωματικά δεδομένα, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Kalydeco σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην κυστική ίνωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του ivacaftor είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ενηλίκων εθελοντών και ασθενών με ΚΙ.

Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης των 150 mg σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση σίτισης, η μέση τιμή (\pm SD) για AUC και C_{max} ήταν 10600 (5260) ng*hr/ml και 768 (233) ng/ml, αντίστοιχα. Μετά από χορήγηση δόσης κάθε 12 ώρες, οι συγκεντρώσεις πλάσματος του ivacaftor σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν στις ημέρες 3 έως 5, με λόγο συσσώρευσης που κυμαινόταν από 2,2 έως 2,9.

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση πολλαπλών από στόματος δόσεων του ivacaftor, η έκθεση σε ivacaftor γενικά αυξήθηκε με δόση από 25 mg κάθε 12 ώρες έως 450 mg κάθε 12 ώρες. Κατά τη χορήγηση με τροφή που περιείχε λίπος, η έκθεση στο ivacaftor αυξήθηκε κατά περίπου 2,5 έως 4 φορές. Κατά τη συγχορήγηση με tezacaftor και elexacaftor, η αύξηση στην AUC ήταν παρόμοια (περίπου 3 φορές και 2,5 έως 4 φορές αντίστοιχα). Συνεπώς, το ivacaftor, χορηγούμενο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, θα πρέπει να χορηγείται μαζί με

τροφή που περιέχει λίπος. Ο διάμεσος (εύρος) t_{max} είναι περίπου 4,0 (3,0, 6,0) ώρες στη κατάσταση σίτισης.

Τα κοκκία ivacaftor (2×75 mg φακελλίσκοι) είχαν παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα όπως το δισκίο των 150 mg όταν χορηγήθηκαν με τροφή που περιείχε λίπος σε υγιή ενήλικα άτομα. Η γεωμετρική μέση αναλογία των ελαχίστων τετραγώνων (90% CI) για τα κοκκία σε σχέση με τα δισκία ήταν 0,951 (0,839, 1,08) για την $AUC_{0-\infty}$ και 0,918 (0,750, 1,12) για τη C_{max} . Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση του ivacaftor είναι παρόμοια για αμφότερες τις φαρμακοτεχνικές μορφές, δηλ. δισκία και κοκκία.

Κατανομή

Το ivacaftor δεσμεύεται περίπου κατά 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και την αλβουμίνη. Το ivacaftor δεν δεσμεύεται σε ανθρώπινα ερυθροκύτταρα του αίματος. Μετά την από στόματος χορήγηση ivacaftor 150 mg κάθε 12 ώρες για 7 ημέρες σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση σίτισης, ο μέσος (\pm SD) φαινόμενος όγκος κατανομής ήταν 353 l (122).

Βιομετασχηματισμός

Το ivacaftor μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο. *In vitro* και *in vivo* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ivacaftor μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Οι M1 και M6 είναι οι δύο κύριοι μεταβολίτες του ivacaftor στον άνθρωπο. Ο M1 έχει περίπου το ένα έκτο της ισχύος του ivacaftor και θεωρείται φαρμακολογικά ενεργός. Ο M6 έχει λιγότερο από το ένα πεντηκοστό της ισχύος του ivacaftor και δεν θεωρείται φαρμακολογικά ενεργός.

Η επίδραση του ετερόζυγου γονότυπου CYP3A4*22 στην έκθεση στο ivacaftor, το tezacaftor και το elexacaftor είναι συνεπής με την επίδραση συγχορήγησης ασθενούς αναστολέα του CYP3A4, γεγονός που δεν είναι κλινικά σημαντικό. Καμία προσαρμογή της δόσης του ivacaftor, του tezacaftor ή του elexacaftor δεν θεωρείται απαραίτητη. Η επίδραση σε ασθενείς με ομόζυγο γονότυπο CYP3A4*22 αναμένεται να είναι ισχυρότερη. Ωστόσο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτούς τους ασθενείς.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, η πλειονότητα του ivacaftor (87,8%) αποβλήθηκε στα κόπρανα μετά από μεταβολική μετατροπή. Οι κύριοι μεταβολίτες M1 και M6 υπολογίστηκαν περίπου στο 65% της συνολικής δόσης που αποβλήθηκε με το 22% ως M1 και το 43% ως M6. Υπήρχε αμελητέα απέκκριση του ivacaftor στα ούρα ως αμετάβλητη μητρική ουσία. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 12 ώρες μετά από εφάπαξ δόση στη κατάσταση σίτισης. Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του ivacaftor ήταν παρόμοια για υγιή άτομα και για ασθενείς με ΚΙ. Η μέση (\pm SD) CL/F για μια εφάπαξ δόση των 150 mg ήταν 17,3 (8,4) l/hr σε υγιή άτομα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του ivacaftor είναι γενικά γραμμική αναφορικά με τον χρόνο ή το εύρος της δόσης από 25 mg έως 250 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από εφάπαξ δόση των 150 mg ivacaftor, οι ενήλικες ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη Β κατά Child-Pugh, βαθμός 7 έως 9) είχαν παρόμοια C_{max} του ivacaftor (μέση τιμή [\pm SD] της τάξης των 735 [331] ng/ml) αλλά περίπου δύο φορές αύξηση στην $AUC_{0-\infty}$ του ivacaftor (μέση τιμή [\pm SD] της τάξης των 16800 [6140] ng*hr/ml) σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία. Προσομοιώσεις για την πρόβλεψη της έκθεσης στο ivacaftor σε σταθερή κατάσταση έδειξε ότι μειώνοντας τη δοσολογία από 150 mg κάθε 12 ώρες σε 150 mg άπαξ ημερησίως, ενήλικες με

μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα είχαν συγκρίσιμες τιμές C_{\min} σε σταθερή κατάσταση όπως εκείνες που λαμβάνονται με δόση των 150 mg κάθε 12 ώρες σε ενήλικες χωρίς ηπατική δυσλειτουργία.

Σε άτομα με μέτρια επιβαρυσμένη ηπατική λειτουργία (Τάξη Β κατά Child-Pugh, βαθμός 7 έως 9), η AUC του ivacaftor αυξήθηκε κατά περίπου 50% μετά από πολλαπλές δόσεις επί 10 ημέρες είτε με tezacaftor και ivacaftor είτε με ivacaftor, tezacaftor και elexacaftor.

Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (Τάξη Γ κατά Child-Pugh, βαθμός 10 έως 15) στη φαρμακοκινητική του ivacaftor ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor δεν έχει μελετηθεί. Το μέγεθος της αύξησης στην έκθεση σε αυτούς τους ασθενείς είναι άγνωστο, αλλά αναμένεται να είναι μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Για καθοδήγηση σχετικά με την κατάλληλη χρήση και την τροποποίηση της δόσης, βλ. Πίνακα 3 στην παράγραφο 4.2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με το ivacaftor, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη στον άνθρωπο με το ivacaftor ως μονοθεραπεία, υπήρχε ελάχιστη αποβολή του ivacaftor και των μεταβολιτών του στα ούρα (μόνο το 6,6% της ολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα). Υπήρχε αμελητέα απέκκριση του ivacaftor στα ούρα ως αμετάβλητη μητρική ουσία (κάτω από το 0,01% μετά από εφάπαξ από στόματος δόση των 500 mg).

Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης για ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του ivacaftor, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυαστικό σχήμα με tezacaftor/ivacaftor ή με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη ή ίση των 30 ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φυλή

Η φυλή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του ivacaftor σε λευκούς (n=379) και μη λευκούς ασθενείς (n=29) με βάση μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ivacaftor, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, είναι παρόμοιες σε άρρενες και θήλειες.

Ηλικιωμένοι

Σε κλινικές μελέτες για το ivacaftor ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor δεν συμπεριλήφθηκαν επαρκείς αριθμοί ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί αν οι φαρμακοκινητικές παράμετροι είναι ή δεν είναι παρόμοιες με εκείνες νεότερων ενηλίκων.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ivacaftor σε συνδυασμό με το tezacaftor στους ηλικιωμένους ασθενείς (65-72 ετών) είναι συγκρίσιμες με εκείνες νεότερων ενηλίκων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η προβλεπόμενη έκθεση στο ivacaftor με βάση τις παρατηρηθείσες συγκεντρώσεις του ivacaftor σε φάσης 2 και 3 μελέτες, όπως καθορίστηκε χρησιμοποιώντας ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, παρουσιάζεται ανά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Μέση (SD) έκθεση στο ivacaftor ανά ηλικιακή ομάδα

Ηλικιακή ομάδα	Δόση	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών (5 kg έως < 7 kg)*	25 mg κάθε 12 ώρες	336	5410
6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών (7 kg έως < 14 kg)	50 mg κάθε 12 ώρες	508 (252)	9140 (4200)
12 μηνών έως κάτω των 24 μηνών (7 kg έως < 14 kg)	50 mg κάθε 12 ώρες	440 (212)	9050 (3050)
12 μηνών έως κάτω των 24 μηνών (≥ 14 kg έως < 25 kg)	75 mg κάθε 12 ώρες	451 (125)	9600 (1800)
2 έως 5 ετών (< 14 kg)	50 mg κάθε 12 ώρες	577 (317)	10500 (4260)
2 έως 5 ετών (≥ 14 kg έως < 25 kg)	75 mg κάθε 12 ώρες	629 (296)	11300 (3820)
6 έως 11 ετών [†] (≥ 14 kg έως < 25 kg)	75 mg κάθε 12 ώρες	641 (329)	10760 (4470)
6 έως 11 ετών [†] (≥ 25 kg)	150 mg κάθε 12 ώρες	958 (546)	15300 (7340)
12 έως 17 ετών	150 mg κάθε 12 ώρες	564 (242)	9240 (3420)
Ενήλικες (≥ 18 ετών)	150 mg κάθε 12 ώρες	701 (317)	10700 (4100)

* Τιμές που βασίζονται σε δεδομένα από έναν μεμονωμένο ασθενή, δεν αναφέρθηκε τυπική απόκλιση.

[†] Οι εκθέσεις σε άτομα 6 έως 11 ετών είναι προβλέψεις που βασίζονται σε προσομοιώσεις από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού με χρήση δεδομένων που ελήφθησαν γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Η έκθεση στο ivacaftor σε συνδυασμό με το tezacaftor και με tezacaftor/eleacaftor παρουσιάζεται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Μέση (SD) έκθεση στο ivacaftor όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, ανά ηλικιακή ομάδα

Ηλικιακή ομάδα	Δόση	Μέση (SD) AUC _{0-12h,ss} (ng*h/ml) του ivacaftor
Παιδιά (6 ετών έως κάτω των 12 ετών, < 30 kg) n = 71	tezacaftor 50 mg άπαξ ημερησίως/ ivacaftor 75 mg κάθε 12 ώρες	7100 (1950)
Παιδιά (6 ετών έως κάτω των 12 ετών, ≥ 30 kg)* n = 51	tezacaftor 100 mg άπαξ ημερησίως/ ivacaftor 150 mg κάθε 12 ώρες	11800 (3890)
Έφηβοι ασθενείς (12 έως κάτω των 18 ετών) n = 97	tezacaftor 100 mg άπαξ ημερησίως/ ivacaftor 150 mg κάθε 12 ώρες	11400 (5500)
Ενήλικες ασθενείς (18 ετών και άνω) n = 389		11400 (4140)

Ηλικιακή ομάδα	Δόση	Μέση (SD) AUC _{0-12h,ss} (ng [*] h/ml) του ivacaftor
Παιδιά (6 ετών έως κάτω των 12 ετών, < 30 kg) n = 36	elxacaftor 100 mg άπαξ ημερησίως/ tezacaftor 50 mg άπαξ ημερησίως/ ivacaftor 75 mg κάθε 12 ώρες	9780 (4500)
Παιδιά (6 ετών έως κάτω των 12 ετών, ≥ 30 kg) n = 30	elxacaftor 200 mg άπαξ ημερησίως/ tezacaftor 100 mg άπαξ ημερησίως/ ivacaftor 150 mg κάθε 12 ώρες	17500 (4970)
Έφηβοι ασθενείς (12 έως κάτω των 18 ετών) n = 69		10600 (3350)
Ενήλικες ασθενείς (18 ετών και άνω) n = 186		12100 (4170)

* Οι τιμές έκθεσης στο εύρος βάρους από ≥ 30 kg έως < 40 kg είναι προβλέψεις που προέρχονται από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Κύηση και γονιμότητα

Το ivacaftor σχετίστηκε με ελαφρές μειώσεις των βαρών των σπερματοδόχων κύστεων, μια μείωση του συνολικού δείκτη γονιμότητας και του αριθμού κυήσεων σε θήλειες που ζευγάρωσαν με άρρενες υπό αγωγή και με σημαντικές μειώσεις στον αριθμό ωχρών σωματίων και θέσεων εμφύτευσης με επακόλουθες μειώσεις στον μέσο αριθμό νεογνών και στον μέσο αριθμό βιώσιμων εμβρύων ανά νεογνό σε θήλειες υπό αγωγή. Το ανώτατο επίπεδο μη παρατηρήσιμων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για τα ευρήματα γονιμότητας παρέχει ένα επίπεδο έκθεσης περίπου 4 φορές τη συστηματική έκθεση στο ivacaftor και τους μεταβολίτες του όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ivacaftor σε ενήλικες ανθρώπους στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD). Σε εγκύους επίμυες και κονίκλους παρατηρήθηκε μεταφορά του ivacaftor μέσω του πλακούντα.

Περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

Το ivacaftor μείωσε τους δείκτες επιβίωσης και θηλασμού και προκάλεσε μια μείωση στο σωματικό βάρος των νεογνών. Το NOAEL για τη βιωσιμότητα και ανάπτυξη στα νεογνά παρέχει ένα επίπεδο έκθεσης περίπου 3 φορές τη συστηματική έκθεση στο ivacaftor και τους μεταβολίτες του όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ivacaftor σε ενήλικες ανθρώπους στη MRHD.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Ευρήματα καταρρακτών παρατηρήθηκαν σε νεαρούς επίμυες που έλαβαν δόση από την ημέρα 7 μετά τη γέννηση έως την ημέρα 35 σε επίπεδα έκθεσης στο ivacaftor 0,22 φορές τη MRHD με βάση τη συστηματική έκθεση σε ivacaftor και τους μεταβολίτες του όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ivacaftor. Αυτό το εύρημα δεν παρατηρήθηκε σε έμβρυα που προκύπτουν από μητέρες επίμυων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ivacaftor κατά την κύηση, τις ημέρες 7 έως 17, σε νεογνά επίμυων που εκτέθηκαν στο ivacaftor μέσω της πρόσληψης γάλακτος έως την ημέρα 20 μετά την κύηση, σε επίμυες ηλικίας 7 εβδομάδων, ούτε σε σκύλους ηλικίας 3,5 έως 5 μηνών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ivacaftor. Η δυναμική σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Μονοϋδρική λακτόζη
Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική
Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη
Λαουρυλοθειικό νάτριο (E487)
Διοξείδιο πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο
Στεατικό μαγνήσιο

Λεπτή επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG 3350)
Τάλκης
Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132)
Καρναουβικός κηρός

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμα λακάς
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Αμμωνίας διάλυμα, συμπυκνωμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη θερμομορφική (ΠολυΧλωροΤριΦθοροΑιθυλένιο [PCTFE]/αλουμίνιο) ή φιάλη ΠολυΑιθυλενίου Υψηλής Πυκνότητας (HDPE) με πόμα ασφάλειας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο, αεροστεγές κάλυμμα με επένδυση αλουμινίου και αποξηραντικό μοριακού κόσκινου.

Kalvdeco 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Είναι διαθέσιμες οι εξής συσκευασίες:

- Συσκευασία κάρτας κυψέλης που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Καlydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Είναι διαθέσιμες οι εξής συσκευασίες:

- Συσκευασία κάρτας κυψέλης που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Συσκευασία κυψέλης που περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Φιάλη που περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/001

EU/1/12/782/002

EU/1/12/782/005

EU/1/12/782/007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Ιουλίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Απριλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 25 mg κοκκία σε φακελλίσκο
Kalydeco 50 mg κοκκία σε φακελλίσκο
Kalydeco 75 mg κοκκία σε φακελλίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Kalydeco 25 mg κοκκία σε φακελλίσκο

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 25 mg ivacaftor.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 36,6 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Kalydeco 50 mg κοκκία σε φακελλίσκο

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 50 mg ivacaftor.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 73,2 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Kalydeco 75 mg κοκκία σε φακελλίσκο

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 75 mg ivacaftor.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 109,8 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία σε φακελλίσκο

Λευκά έως υπόλευκα κοκκία περίπου 2 mm σε διάμετρο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα κοκκία Kalydeco ενδείκνυνται για τη θεραπεία βρεφών ηλικίας τουλάχιστον 4 μηνών, νηπίων και παιδιών με σωματικό βάρος 5 kg έως κάτω των 25 kg με κυστική ίνωση (ΚΙ), τα οποία έχουν μια *CFTR* μετάλλαξη *R117H* ή μία από τις ακόλουθες «gating» μεταλλάξεις (ομάδας III) στο γονίδιο *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ή *S549R* (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Kalydeco θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της κυστικής ίνωσης. Εάν ο γονότυπος του ασθενούς δεν είναι γνωστός, θα πρέπει να εφαρμόζεται μια

ακριβής και επικυρωμένη μέθοδος γονοτυπικής ανάλυσης πριν από την έναρξη της θεραπείας για την επιβεβαίωση της παρουσίας μιας μετάλλαξης που αποτελεί ένδειξη σε τουλάχιστον ένα από τα αλληλόμορφα του γονιδίου *CFTR* (βλ. παράγραφο 4.1). Η φάση της παραλλαγής του τμήματος πολυθυμιδίνης (poly-T) που ταυτοποιείται με τη μετάλλαξη *R117H* θα πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές συστάσεις.

Δοσολογία

Βρέφη ηλικίας τουλάχιστον 4 μηνών, νήπια, παιδιά, έφηβοι και ενήλικες θα πρέπει να λαμβάνουν δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας για ασθενείς ηλικίας 4 μηνών και άνω

Ηλικία	Βάρος	Δόση	Συνολική ημερήσια δόση
4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών	≥ 5 kg	25 mg κοκκία που λαμβάνονται από στόματος κάθε 12 ώρες μαζί με τροφή που περιέχει λίπος	50 mg
6 μηνών και άνω	≥ 5 kg έως < 7 kg	25 mg κοκκία που λαμβάνονται από στόματος κάθε 12 ώρες μαζί με τροφή που περιέχει λίπος	50 mg
	≥ 7 kg έως < 14 kg	50 mg κοκκία που λαμβάνονται από στόματος κάθε 12 ώρες μαζί με τροφή που περιέχει λίπος	100 mg
	≥ 14 kg έως < 25 kg	75 mg κοκκία που λαμβάνονται από στόματος κάθε 12 ώρες μαζί με τροφή που περιέχει λίπος	150 mg
	≥ 25 kg	Βλ. ΠΧΠ των δισκίων Kalydeco για περαιτέρω λεπτομέρειες.	

Παράλειψη δόσης

Εάν έχουν περάσει 6 ή λιγότερες ώρες από τη στιγμή που θα λαμβανόταν η πρωινή ή η βραδινή δόση που παραλείφθηκε, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή να τη λάβει το συντομότερο δυνατόν και κατόπιν να πάρει την επόμενη δόση τη συνήθη προγραμματισμένη ώρα. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που συνήθως λαμβάνεται η δόση, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του CYP3A

Όταν συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω, η δόση του ivacaftor θα πρέπει να μειώνεται σε έναν φακελλίσκο (ivacaftor 25 mg για ασθενείς σωματικού βάρους 5 kg έως < 7 kg, ivacaftor 50 mg για ασθενείς σωματικού βάρους 7 kg έως < 14 kg, ivacaftor 75 mg για ασθενείς σωματικού βάρους 14 kg έως < 25 kg) δύο φορές την εβδομάδα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Όταν συγχωρηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω, η δόση του ivacaftor είναι όπως συνιστάται παραπάνω, αλλά χορηγείται άπαξ ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Λόγω της ποικιλομορφίας στην ωρίμανση των ενζύμων του κυτοχρώματος (CYP) που συμμετέχουν στον μεταβολισμό του ivacaftor, η θεραπεία με το ivacaftor δεν συνιστάται όταν συγχωρηγείται με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A σε ασθενείς ηλικίας 4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Στις περιπτώσεις αυτές, η συνιστώμενη δόση είναι ένας φακελλίσκος κοκκίων 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή λιγότερο συχνά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη ή ίση των 30 ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη A κατά Child-Pugh). Για ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη B κατά Child-Pugh), συνιστάται μια μειωμένη δόση ενός φακελλίσκου (ivacaftor 25 mg για ασθενείς σωματικού βάρους 5 kg έως < 7 kg, ivacaftor 50 mg για ασθενείς σωματικού βάρους 7 kg έως < 14 kg, ivacaftor 75 mg για ασθενείς σωματικού βάρους 14 kg έως < 25 kg) άπαξ ημερησίως. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του ivacaftor σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη Γ κατά Child-Pugh), συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Στις περιπτώσεις αυτές, η δόση έναρξης θα πρέπει να είναι όπως συνιστάται παραπάνω, χορηγούμενη κάθε δεύτερη ημέρα. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Λόγω της ποικιλομορφίας στην ωρίμανση των ενζύμων του κυτοχρώματος (CYP) που συμμετέχουν στον μεταβολισμό του ivacaftor, η θεραπεία με το ivacaftor δεν συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας 4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών με ηπατική δυσλειτουργία, εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Στις περιπτώσεις αυτές, η συνιστώμενη δόση είναι ένας φακελλίσκος (ivacaftor 25 mg) άπαξ ημερησίως ή λιγότερο συχνά. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ivacaftor σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 μηνών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με μια μετάλλαξη *R117H* στο γονίδιο *CFTR*. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Κάθε φακελλίσκος είναι για μία και μόνο χρήση.

Κάθε φακελλίσκος κοκκίων θα πρέπει να αναμειγνύεται με 5 ml μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού και να καταναλώνεται πλήρως και αμέσως. Η τροφή ή το υγρό θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου ή μικρότερη. Εάν δεν καταναλωθεί αμέσως, έχει καταδειχθεί ότι το μείγμα είναι σταθερό για μία ώρα και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Ένα γεύμα ή σνακ που περιέχει λίπος θα πρέπει να καταναλώνεται λίγο πριν ή αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης.

Τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μόνο ασθενείς με ΚΙ που είχαν μια «gating» μετάλλαξη (ομάδας ΙΙΙ) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ή *S549R* ή μετάλλαξη *G970R* σε τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο του γονιδίου *CFTR* περιελήφθησαν στις μελέτες 1, 2, 5 και 7 (βλ. παράγραφο 5.1).

Στη μελέτη 6, έχουν καταδειχθεί λιγότερες ενδείξεις θετικής επίδρασης του ivacaftor για ασθενείς με μια μετάλλαξη *R117H-7T* σχετιζόμενη με λιγότερο σοβαρή νόσο (βλ. παράγραφο 5.1).

Στη μελέτη 5, συμπεριλήφθησαν τέσσερις ασθενείς με τη μετάλλαξη *G970R*. Σε τρεις από τους τέσσερις ασθενείς η μεταβολή στη δοκιμασία του χλωρίου ιδρώτα ήταν < 5 mmol/l, και αυτή η ομάδα δεν εμφάνισε κλινικά σημαντική βελτίωση στον FEV₁ μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας. Δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί η κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με τη μετάλλαξη *G970R* του γονιδίου *CFTR* (βλ. παράγραφο 5.1).

Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από μια μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με ΚΙ, οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*, δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στον FEV₁ κατά τη διάρκεια των 16 εβδομάδων θεραπείας με ivacaftor σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου, η χρήση του ivacaftor ως μονοθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Επίδραση στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

Μέτριες αυξήσεις τρανσαμινασών (τρανσαμινάση της αλανίνης [ALT] ή ασπαρτική τρανσαμινάση [AST]) είναι συχνές σε άτομα με ΚΙ. Αυξήσεις των τρανσαμινασών έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν ivacaftor ως μονοθεραπεία. Συνεπώς, συνιστώνται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας για όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη του ivacaftor, κάθε 3 μήνες κατά το πρώτο έτος της θεραπείας και ετησίως μετέπειτα. Για όλους τους ασθενείς με ιστορικό αυξήσεων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας. Σε περίπτωση σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών (π.χ. ασθενείς με ALT ή AST $> 5 \times$ το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN] ή ALT ή AST $> 3 \times$ ULN με χολερυθρίνη $> 2 \times$ ULN), η χορήγηση δόσης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να παρακολουθούνται στενά οι εργαστηριακές εξετάσεις έως ότου αποκατασταθούν οι μη φυσιολογικές τιμές. Μετά την αποκατάσταση των αυξήσεων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τη συνέχιση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση του ivacaftor δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εκτός εάν τα οφέλη αναμένεται να αντισταθμίσουν τους κινδύνους (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια σε βρέφη ηλικίας 4 έως κάτω των 12 μηνών με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με ivacaftor.

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση του ivacaftor σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνου

Το ivacaftor δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΙ που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου. Συνεπώς, η χρήση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση δεν συνιστάται. Βλ. παράγραφο 4.5 για αλληλεπιδράσεις με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγείς του CYP3A

Η έκθεση στο ivacaftor μειώνεται σημαντικά από την ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων του CYP3A, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα την απώλεια της αποτελεσματικότητας του ivacaftor. Συνεπώς, δεν συνιστάται η συγχορήγηση του ivacaftor με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναστολείς του CYP3A

Η έκθεση στο ivacaftor αυξάνεται όταν συγχορηγείται με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A. Η δόση του ivacaftor πρέπει να προσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια σε βρέφη ηλικίας 4 έως κάτω των 12 μηνών που έλαβαν θεραπεία με ivacaftor και μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη συγγενών θολεροτήτων/καταρράκτη του φακού χωρίς επίπτωση στην όραση σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ivacaftor. Αν και ήταν παρόντες άλλοι παράγοντες κινδύνου σε μερικές περιπτώσεις (όπως χρήση κορτικοστεροειδών και έκθεση σε ακτινοβολία), δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος που να αποδίδεται στη θεραπεία με ivacaftor. Συνιστώνται αρχικές και επαναληπτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με ivacaftor.

Περιεκτικότητα σε λακτόζη

Το Kalydeco περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ivacaftor είναι ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και CYP3A5. Είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A και της P-gp και ένας δυναμικός αναστολέας του CYP2C9. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το ivacaftor δεν είναι υπόστρωμα της P-gp.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ivacaftor

Επαγωγείς του CYP3A

Η συγχορήγηση του ivacaftor με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A, μείωσε την έκθεση σε ivacaftor (AUC) κατά 89% και μείωσε την έκθεση στο υδροξυμεθυλο-ivacaftor (M1) σε μικρότερο βαθμό από ό,τι την έκθεση στο ivacaftor. Η συγχορήγηση του ivacaftor με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A, όπως η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοτοϊνή και

το St. John's wort (*Υπερικόν το διάτρητον, Hypericum perforatum*), δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης όταν το ivacaftor χρησιμοποιείται με μέτριους ή ασθενείς επαγωγείς του CYP3A.

Αναστολείς του CYP3A

Το ivacaftor είναι ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A. Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, αύξησε την έκθεση σε ivacaftor (που μετριέται ως περιοχή υπό την καμπύλη [AUC]) κατά 8,5 φορές και αύξησε την έκθεση στο M1 σε μικρότερο βαθμό από ό,τι την έκθεση στο ivacaftor. Συνιστάται μείωση της δόσης του ivacaftor για συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η τελιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η συγχορήγηση με φλουκοναζόλη, έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A, αύξησε την έκθεση σε ivacaftor κατά 3 φορές και αύξησε την έκθεση στο M1 σε μικρότερο βαθμό από ό,τι την έκθεση στο ivacaftor. Συνιστάται μείωση της δόσης του ivacaftor για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μέτριους αναστολείς του CYP3A, όπως η φλουκοναζόλη, η ερυθρομυκίνη και η βεραπαμίλη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η συγχορήγηση του ivacaftor με χυμό γκρέιπφρουτ, ο οποίος περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν μετρίως το CYP3A, μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο ivacaftor. Θα πρέπει να αποφεύγονται τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ κατά τη θεραπεία με ivacaftor (βλ. παράγραφο 4.2).

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης του ivacaftor με μεταφορείς

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το ivacaftor δεν είναι υπόστρωμα του OATP1B1 ή του OATP1B3. Το ivacaftor και οι μεταβολίτες του είναι υποστρώματα της BCRP *in vitro*. Λόγω της υψηλής ενδογενούς διαπερατότητάς του και της μικρής πιθανότητας να απεκκρίνεται άθικτο, η συγχορήγηση αναστολέων της BCRP δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση στο ivacaftor και τον M1-IVA, ενώ τυχόν δυνητικές μεταβολές στις εκθέσεις στον M6-IVA δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές.

Σιπροφλοξασίνη

Η συγχορήγηση της σιπροφλοξασίνης με ivacaftor δεν επηρέασε την έκθεση σε ivacaftor. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης όταν το ivacaftor συγχορηγείται με σιπροφλοξασίνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από το ivacaftor

Η χορήγηση του ivacaftor μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2C9 ή/και της P-gp ή/και του CYP3A, πράγμα που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους επίδραση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Υποστρώματα του CYP2C9

Το ivacaftor μπορεί να αναστείλει το CYP2C9. Ως εκ τούτου, συνιστάται η παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) κατά τη συγχορήγηση της βαρφαρίνης με το ivacaftor. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία μπορεί να αυξηθεί η έκθεση είναι η γλιμεπιρίδη και η γλιπιζίδη. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Διγοξίνη και άλλα υποστρώματα της P-gp

Η συγχορήγηση με διγοξίνη, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα της P-gp, αύξησε την έκθεση σε διγοξίνη κατά 1,3 φορές, σε συμφωνία με ασθενή αναστολή της P-gp από το ivacaftor. Η χορήγηση του ivacaftor μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα

υποστρώματα της P-grp, πράγμα που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους επίδραση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Απαιτείται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με διγοξίνη ή άλλα υποστρώματα της P-grp με στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους ή τακρόλιμους.

Υποστρώματα του CYP3A

Η συγχορήγηση με (από στόματος) μιδαζολάμη, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A, αύξησε την έκθεση σε μιδαζολάμη κατά 1,5 φορές, σε συμφωνία με ασθενή αναστολή του CYP3A από το ivacaftor. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης των υποστρωμάτων του CYP3A, όπως μιδαζολάμη, αλπραζολάμη, διαζεπάμη ή τριαζολάμη, όταν αυτά συγχορηγούνται με το ivacaftor.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Το ivacaftor έχει μελετηθεί με από στόματος αντισυλληπτικό οιστρογόνου/προγεστερόνης και βρέθηκε ότι δεν έχει σημαντική επίδραση στις εκθέσεις στο από στόματος αντισυλληπτικό. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης των από στόματος αντισυλληπτικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του ivacaftor στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του ivacaftor κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ivacaftor ή/και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του ivacaftor στο γάλα θηλαζουσών θηλυκών επίμυων. Έτσι, ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με ivacaftor, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για την επίδραση του ivacaftor στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Το ivacaftor είχε μια επίδραση στη γονιμότητα των επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ivacaftor έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το ivacaftor μπορεί να προκαλέσει ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8) και, συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται συμβουλή στους ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω είναι κεφαλαλγία (23,9%), στοματοφαρυγγικό άλγος (22,0%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (22,0%), ρινική συμφόρηση (20,2%), κοιλιακό άλγος (15,6%), ρινοφαρυγγίτιδα (14,7%), διάρροια (12,8%), ζάλη (9,2%), εξάνθημα (12,8%) και βακτήρια στα πτύελα (12,8%). Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν στο 12,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ivacaftor έναντι 11,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 6 ετών οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ρινική συμφόρηση (26,5%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (23,5%), αυξήσεις των τρανσαμινασών (14,7%), εξάνθημα (11,8%) και βακτήρια στα πτύελα (11,8%).

Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν ivacaftor περιλαμβάνονταν κοιλιακό άλγος και αυξήσεις των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 απεικονίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το ivacaftor σε κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και μη ελεγχόμενες μελέτες), στις οποίες η διάρκεια της έκθεσης σε ivacaftor κυμαινόταν από 16 εβδομάδες μέχρι 144 εβδομάδες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	πολύ συχνές
	Ρινοφαρυγγίτιδα	πολύ συχνές
	Ρινίτιδα	συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	πολύ συχνές
	Ζάλη	πολύ συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωταλγία	συχνές
	Δυσφορία του ωτός	συχνές
	Εμβοές	συχνές
	Υπεραιμία του τυμπανικού υμένα	συχνές
	Αιθουσαία διαταραχή	συχνές
	Συμφόρηση ωτός	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Στοματοφαρυγγικό άλγος	πολύ συχνές
	Ρινική συμφόρηση	πολύ συχνές
	Συμφόρηση κόλπων του προσώπου	συχνές
	Φαρυγγικό ερύθημα	συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος	πολύ συχνές
	Διάρροια	πολύ συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξήσεις των τρανσαμινασών	πολύ συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	πολύ συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όγκος μαστών	συχνές
	Φλεγμονή μαστών	όχι συχνές
	Γυναικομαστία	όχι συχνές
	Διαταραχή θηλών	όχι συχνές
	Άλγος θηλής μαστού	όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Βακτήρια στα πτύελα	πολύ συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξήσεις τρανσαμινασών

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών 1 και 2 48 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω, η επίπτωση μέγιστων αυξήσεων τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 8 , > 5 ή $> 3 \times \text{ULN}$ ήταν 3,7%, 3,7% και 8,3% σε ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor και 1,0%, 1,9% και 8,7% σε ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Δύο ασθενείς, ένας σε αγωγή με εικονικό φάρμακο και ένας σε αγωγή με ivacaftor, διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω αυξημένων τρανσαμινασών, καθένας $> 8 \times \text{ULN}$. Κανένας ασθενής υπό αγωγή με ivacaftor δεν εμφάνισε αύξηση τρανσαμινασών $> 3 \times \text{ULN}$ σχετιζόμενη με αυξημένη ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times \text{ULN}$. Σε ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor, οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινασών έως και $5 \times \text{ULN}$ αποκαταστάθηκαν χωρίς διακοπή της θεραπείας. Η χορήγηση δόσης του ivacaftor διεκόπη προσωρινά στους περισσότερους ασθενείς με αυξήσεις τρανσαμινασών $> 5 \times \text{ULN}$. Σε όλες τις περιπτώσεις όπου διεκόπη προσωρινά η χορήγηση δόσης λόγω αυξημένων τρανσαμινασών και κατόπιν ξανάρχισε, κατέστη δυνατόν να ξαναρχίσει η χορήγηση δόσης του ivacaftor επιτυχώς (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών φάσης 3 (έως και 24 εβδομάδων) για το tezacaftor/ivacaftor, η επίπτωση μέγιστης τρανσαμινάσης (ALT ή AST) > 8 , > 5 ή $> 3 \times \text{ULN}$ ήταν 0,2%, 1,0% και 3,4% στους ασθενείς υπό αγωγή με tezacaftor/ivacaftor και 0,4%, 1,0% και 3,4% στους ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Ένας ασθενής (0,2%) υπό αγωγή με τη θεραπεία και 2 ασθενείς (0,4%) υπό αγωγή με το εικονικό φάρμακο διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω αυξημένων τρανσαμινασών. Κανένας από τους ασθενείς υπό αγωγή με tezacaftor/ivacaftor δεν παρουσίασε αύξηση τρανσαμινάσης $> 3 \times \text{ULN}$ που να συσχετίζεται με αυξημένη ολική χολερυθρίνη $> 2 \times \text{ULN}$.

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης φάσης 3, 24 εβδομάδων, για το ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor, αυτοί οι αριθμοί ήταν 1,5%, 2,5% και 7,9% στους ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor και 1,0%, 1,5% και 5,5% στους ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούσαν αυξήσεις των τρανσαμινασών ήταν 10,9% στους ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor σε συνδυαστικό σχήμα με ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor και 4,0% στους ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα ασφάλειας του ivacaftor αξιολογήθηκαν σε 6 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών, 11 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών, 19 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 μηνών έως κάτω των 24 μηνών, 34 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2 έως κάτω των 6 ετών, 61 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 6 έως κάτω των 12 ετών και 94 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 12 έως κάτω των 18 ετών.

Το προφίλ ασφάλειας είναι γενικά συνεπές μεταξύ παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 4 μηνών και άνω και είναι επίσης συνεπές με των ενηλίκων ασθενών.

Η επίπτωση των αυξήσεων των τρανσαμινασών (ALT ή AST) που παρατηρήθηκαν στις μελέτες 2, 5 και 6 (ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών), στη μελέτη 7 (ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των

6 ετών) και τη μελέτη 8 (ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 24 μηνών) περιγράφεται στον Πίνακα 3. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση των αυξήσεων των τρανσαμινασών ήταν παρόμοια μεταξύ της θεραπείας με ivacaftor (15,0%) και του εικονικού φαρμάκου (14,6%). Οι μέγιστες αυξήσεις των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας ήταν γενικά υψηλότερες στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Μεταξύ όλων των πληθυσμών, οι μέγιστες αυξήσεις των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα μετά την προσωρινή διακοπή, και σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις όπου διεκόπη προσωρινά η χορήγηση δόσης λόγω αυξημένων τρανσαμινασών και στη συνέχεια ξεκίνησε εκ νέου, κατέστη δυνατόν να ξαναρχίσει η χορήγηση δόσης του ivacaftor επιτυχώς (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις που υποδηλώνουν επανεμφάνιση των αυξήσεων μετά από επαναχορήγηση δόσης. Στη μελέτη 7, το ivacaftor διακόπηκε οριστικά σε έναν ασθενή. Στη μελέτη 8, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε αύξηση της ολικής χολερυθρίνης ούτε διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με ivacaftor λόγω αυξήσεων των τρανσαμινασών σε καμία από τις δύο ηλικιακές κοόρτες (βλ. παράγραφο 4.4 για τη διαχείριση των αυξημένων τιμών τρανσαμινασών).

Πίνακας 3: Αυξήσεις των τρανσαμινασών σε ασθενείς ηλικίας 4 μηνών έως < 12 ετών που έλαβαν ivacaftor ως μονοθεραπεία

	n	% ασθενών > 3 × ULN	% ασθενών > 5 × ULN	% ασθενών > 8 × ULN
6 έως < 12 ετών	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 έως < 6 ετών	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 έως < 24 μηνών	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 έως < 12 μηνών	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 έως < 6 μηνών	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν είναι διαθέσιμο κανένα ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με ivacaftor. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας και της παρακολούθησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα του αναπνευστικού συστήματος, κωδικός ATC: R07AX02

Μηχανισμός δράσης

Το ivacaftor είναι ένας ενισχυτής της πρωτεΐνης CFTR, δηλ. *in vitro* το ivacaftor αυξάνει την πιθανότητα ανοίγματος του διαύλου της CFTR για την ενίσχυση της μεταφοράς χλωρίου σε συγκεκριμένες «gating» μεταλλάξεις (όπως παρατίθενται στην παράγραφο 4.1) με μειωμένη πιθανότητα ανοίγματος του διαύλου σε σύγκριση με τη φυσιολογική CFTR. Το ivacaftor επίσης ενίσχυσε την πιθανότητα ανοίγματος του διαύλου της *R117H-CFTR*, η οποία έχει τόσο χαμηλή πιθανότητα ανοίγματος του διαύλου (gating) όσο και μειωμένο πλάτος ρεύματος διαύλου

(αγωγιμότητα). Η μετάλλαξη *G970R* προκαλεί ελαττωματικό μάτισμα με αποτέλεσμα ελάχιστη έως καθόλου πρωτεΐνη CFTR στην επιφάνεια του κυττάρου, πράγμα που ενδεχομένως εξηγεί τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε άτομα με αυτή τη μετάλλαξη στη μελέτη 5 (βλ. «Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις» και «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια»).

In vitro αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν σε πειράματα καθήλωσης δυναμικού μεμονωμένου διαύλου ιόντων (patch clamp), με χρήση τμημάτων της επιφάνειας της μεμβράνης από κύτταρα τρωκτικών που εξέφραζαν μεταλλαγμένες μορφές της CFTR, δεν αντιστοιχούν απαραίτητα σε *in vivo* φαρμακοδυναμική απόκριση (π.χ. χλώριο ιδρώτα) ή κλινικό όφελος. Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως ο ακριβής μηχανισμός που οδηγεί στην ενίσχυση της δραστηριότητας «gating» των φυσιολογικών και μερικών μεταλλαγμένων μορφών της CFTR σε αυτό το σύστημα από το ivacaftor.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις μελέτες 1 και 2 σε ασθενείς με τη μετάλλαξη *G551D* σε ένα αλληλόμορφο του γονιδίου *CFTR*, το ivacaftor οδήγησε σε ταχείες (15 ημέρες), σημαντικές (η μέση μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 ήταν -48 mmol/l [95% CI -51, -45] και -54 mmol/l [95% CI -62, -47], αντίστοιχα) και σταθερές (στις 48 εβδομάδες) μειώσεις στη συγκέντρωση χλωρίου ιδρώτα.

Στη μελέτη 5, μέρος 1 σε ασθενείς που είχαν μια μη *G551D* «gating» μετάλλαξη στο γονίδιο *CFTR*, η θεραπεία με ivacaftor οδήγησε σε ταχεία (15 ημέρες) και σημαντική μέση μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την τιμή αναφοράς της τάξης των -49 mmol/l (95% CI -57, -41) καθ' όλη τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της θεραπείας. Ωστόσο, σε ασθενείς με τη μετάλλαξη *G970R-CFTR*, η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα την εβδομάδα 8 ήταν -6,25 (6,55) mmol/l. Παρόμοια αποτελέσματα με το μέρος 1 παρατηρήθηκαν στο μέρος 2 της μελέτης. Στην επίσκεψη παρακολούθησης της 4^{ης} εβδομάδας (4 εβδομάδες μετά το τέλος χορήγησης δόσης του ivacaftor), οι μέσες τιμές χλωρίου ιδρώτα για κάθε ομάδα έτειναν προς τα επίπεδα πριν από τη θεραπεία.

Στη μελέτη 6 σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών ή άνω με KI, οι οποίοι είχαν μια μετάλλαξη *R117H* στο γονίδιο *CFTR*, η διαφορά της θεραπείας στη μέση μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την τιμή αναφοράς καθ' όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας ήταν -24 mmol/l (95% CI -28, -20). Σε αναλύσεις υποομάδων κατά ηλικία, η διαφορά της θεραπείας ήταν -21,87 mmol/l (95% CI: -26,46, -17,28) σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών ή άνω, και -27,63 mmol/l (95% CI: -37,16, -18,10) σε ασθενείς ηλικίας 6-11 ετών. Σε αυτή τη μελέτη εισήχθησαν δύο ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών.

Στη μελέτη 7 σε ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 6 ετών με μια «gating» μετάλλαξη σε τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο του γονιδίου *CFTR* χορηγήθηκαν είτε 50 mg είτε 75 mg ivacaftor δύο φορές την ημέρα, η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο χλώριο ιδρώτα ήταν -47 mmol/l (95% CI -58, -36) την εβδομάδα 24.

Στη μελέτη 8 σε ασθενείς με KI ηλικίας κάτω των 24 μηνών, η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο χλώριο ιδρώτα ήταν -65,1 mmol/l (95% CI -74,1, -56,0) την εβδομάδα 24. Τα αποτελέσματα συμφωνούσαν μεταξύ των κοορτών ηλικιών 12 μηνών έως κάτω των 24 μηνών, 6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών, και 4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτες 1 και 2: μελέτες σε ασθενείς με KI με «gating» μεταλλάξεις G551D

Η αποτελεσματικότητα του ivacaftor αξιολογήθηκε σε δύο φάσης 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες κλινικά σταθερών ασθενών με KI που είχαν τη μετάλλαξη *G551D* στο γονίδιο *CFTR* σε τουλάχιστον 1 αλληλόμορφο και είχαν FEV₁ ≥ 40% του προβλεπόμενου.

Οι ασθενείς σε αμφοτέρους τις μελέτες τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε 150 mg ivacaftor είτε εικονικό φάρμακο κάθε 12 ώρες με τροφές που περιείχαν λίπος, για 48 εβδομάδες επιπρόσθετα με τις συνταγογραφηθείσες για την ΚΙ θεραπείες τους (π.χ. τομπραμυκίνη, δορνάση άλφα). Η χρήση εισπνεόμενου υπερτονικού χλωριούχου νατρίου δεν επιτρεπόταν.

Η μελέτη 1 αξιολόγησε 161 ασθενείς που ήταν ηλικίας 12 ετών ή άνω. 122 (75,8%) ασθενείς είχαν τη μετάλλαξη *F508del* στο δεύτερο αλληλόμορφο. Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου χρησιμοποίησαν κάποια φαρμακευτικά προϊόντα σε υψηλότερη συχνότητα από την ομάδα του ivacaftor. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα περιλάμβαναν τη δορνάση άλφα (73,1% έναντι 65,1%), τη σαλβουταμόλη (53,8% έναντι 42,2%), την τομπραμυκίνη (44,9% έναντι 33,7%) και τις σαλμετερόλη/φλουτικαζόνη (41,0% έναντι 27,7%). Κατά την έναρξη, ο μέσος προβλεπόμενος FEV₁ ήταν 63,6% (εύρος: 31,6% έως 98,2%) και η μέση ηλικία ήταν 26 ετών (εύρος: 12 έως 53 ετών).

Η μελέτη 2 αξιολόγησε 52 ασθενείς που ήταν ηλικίας 6 έως 11 ετών στη διαλογή. Το μέσο (SD) σωματικό βάρος ήταν 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8%) ασθενείς είχαν τη μετάλλαξη *F508del* στο δεύτερο αλληλόμορφο. Κατά την έναρξη, ο μέσος προβλεπόμενος FEV₁ ήταν 84,2% (εύρος: 44,0% έως 133,8%) και η μέση ηλικία ήταν 9 ετών (εύρος: 6 έως 12 ετών). 8 (30,8%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 4 (15,4%) ασθενείς στην ομάδα του ivacaftor είχαν FEV₁ μικρότερο από το 70% του προβλεπόμενου κατά την έναρξη.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σε αμφοτέρους τις μελέτες ήταν η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ σε 24 εβδομάδες θεραπείας.

Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή (95% CI) στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 ήταν 10,6 ποσοστιαίες μονάδες (8,6, 12,6) στη μελέτη 1 και 12,5 ποσοστιαίες μονάδες (6,6, 18,3) στη μελέτη 2. Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου για τη μέση σχετική μεταβολή (95% CI) στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 ήταν 17,1% (13,9, 20,2) στη μελέτη 1 και 15,8% (8,4, 23,2) στη μελέτη 2. Η μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 στον FEV₁ (L) ήταν 0,37 L στην ομάδα του ivacaftor και 0,01 L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1 και 0,30 L στην ομάδα του ivacaftor και 0,07 L στην ομάδα εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 2. Σε αμφοτέρους τις μελέτες, οι βελτιώσεις στον FEV₁ ήταν ταχείας έναρξης (ημέρα 15) και παρέμειναν και για τις 48 εβδομάδες.

Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή (95% CI) στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 σε ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών στη μελέτη 1 ήταν 11,9 ποσοστιαίες μονάδες (5,9, 17,9). Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή (95% CI) στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 σε ασθενείς με τιμή αναφοράς προβλεπόμενου FEV₁ μεγαλύτερη από 90% στη μελέτη 2 ήταν 6,9 ποσοστιαίες μονάδες (-3,8, 17,6).

Τα αποτελέσματα για κλινικά σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία παρατίθενται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Επίδραση του ivacaftor σε άλλα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας στις μελέτες 1 και 2

Τελικό σημείο	Μελέτη 1		Μελέτη 2	
	Διαφορά θεραπείας ^α (95% CI)	Τιμή P	Διαφορά θεραπείας ^α (95% CI)	Τιμή P
Μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R^β (μονάδες)^γ				
Έως την εβδομάδα 24	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Έως την εβδομάδα 48	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Σχετικός κίνδυνος πνευμονικής παρόξυνσης				
Έως την εβδομάδα 24	0,40 ^δ	0,0016	Δ.Α.	Δ.Α.
Έως την εβδομάδα 48	0,46 ^δ	0,0012	Δ.Α.	Δ.Α.
Μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο σωματικό βάρος (kg)				
Την εβδομάδα 24	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Την εβδομάδα 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο δείκτη μάζας του σώματος (kg/m²)				
Την εβδομάδα 24	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Την εβδομάδα 48	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις βαθμολογίες z				
Βαθμολογία z του βάρους για την ηλικία την εβδομάδα 48 ^ε	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
Βαθμολογία z του δείκτη μάζας του σώματος (BMI) για την ηλικία την εβδομάδα 48 ^ε	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, Δ.Α.: Δεν αναλύθηκε λόγω χαμηλής επίπτωσης συμβαμάτων

^α Διαφορά θεραπείας = επίδραση του ivacaftor – επίδραση του εικονικού φαρμάκου

^β CFQ-R: Ερωτηματολόγιο Κυστικής Ίνωσης-Αναθεωρημένο, μια ειδική για τη νόσο, σχετιζόμενη με την υγεία μέτρηση ποιότητας ζωής για την ΚΙ.

^γ Τα δεδομένα της μελέτης 1 συγκεντρώθηκαν από το CFQ-R για ενήλικες/εφήβους και το CFQ-R για παιδιά ηλικίας 12 έως 13 ετών. Τα δεδομένα της μελέτης 2 ελήφθησαν από το CFQ-R για παιδιά ηλικίας 6 έως 11 ετών.

^δ Σχετικός κίνδυνος για τον χρόνο έως την πρώτη πνευμονική παρόξυνση

^ε Σε άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών (γραφήματα ανάπτυξης CDC)

Μελέτη 5: μελέτη σε ασθενείς με ΚΙ με μη G551D «gating» μεταλλάξεις

Η μελέτη 5 ήταν μια φάσης 3, δύο μερών, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη (μέρος 1), ακολουθούμενη από μια ανοιχτής επισήμανσης περίοδο επέκτασης 16 εβδομάδων (μέρος 2), για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ivacaftor σε ασθενείς με ΚΙ, ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι έχουν μια μετάλλαξη G970R ή μια μη G551D «gating» μετάλλαξη στο γονίδιο CFTR (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P ή G1349D).

Στο μέρος 1, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε 150 mg ivacaftor είτε εικονικό φάρμακο κάθε 12 ώρες με τροφές που περιείχαν λίπος, για 8 εβδομάδες επιπρόσθετα με τις συνταγογραφηθείσες για την ΚΙ θεραπείες τους, και μεταφέρθηκαν στην άλλη θεραπεία για τις δεύτερες 8 εβδομάδες μετά από μια περίοδο κάθαρσης διάρκειας 4 έως 8 εβδομάδων. Η χρήση εισπνεόμενου υπερτονικού αλατούχου διαλύματος δεν επιτρεπόταν. Στο μέρος 2, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ivacaftor όπως αναφέρεται στο μέρος 1 για 16 πρόσθετες εβδομάδες. Η διάρκεια της συνεχούς θεραπείας με ivacaftor ήταν 24 εβδομάδες για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο μέρος 1 με την ακολουθία θεραπείας εικονικού φαρμάκου/ivacaftor και 16 εβδομάδες για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο μέρος 1 με την ακολουθία θεραπείας ivacaftor/εικονικού φαρμάκου.

Τριάντα εννέα ασθενείς (μέση ηλικία 23 έτη) με τιμή αναφοράς για τον FEV₁ ≥ 40% του προβλεπόμενου (μέσος FEV₁ 78% του προβλεπόμενου [εύρος: 43% έως 119%]) εισήχθησαν. Εξήντα δύο τοις εκατό (24/39) από αυτούς έφεραν τη μετάλλαξη F508del-CFTR στο δεύτερο αλληλόμορφο. Συνολικά, 36 ασθενείς συνέχισαν στο μέρος 2 (18 ανά ακολουθία θεραπείας).

Στο μέρος 1 της μελέτης 5, το μέσο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ στην τιμή αναφοράς σε ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο ήταν 79,3%, ενώ σε ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor αυτή η τιμή ήταν 76,4%. Η μέση συνολική τιμή μετά την έναρξη ήταν 76,0% και 83,7%, αντίστοιχα. Η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 8 στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ (πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας) ήταν 7,5% στην περίοδο του ivacaftor και -3,2% στην περίοδο του εικονικού φαρμάκου. Η παρατηρούμενη διαφορά θεραπείας (95% CI) μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου ήταν 10,7% (7,3, 14,1) ($P < 0,0001$).

Η επίδραση του ivacaftor στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης 5 (συμπεριλαμβανομένων των δευτερευόντων τελικών σημείων, απόλυτη μεταβολή στον ΔΜΣ στις 8 εβδομάδες θεραπείας και απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R καθ' όλη τη διάρκεια των 8 εβδομάδων θεραπείας) και ανά συγκεκριμένη μετάλλαξη (απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα και το ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ την εβδομάδα 8) παρατίθεται στον Πίνακα 5. Με βάση κλινικές (ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁) και φαρμακοδυναμικές (χλώριο ιδρώτα) αποκρίσεις στο ivacaftor, η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με τη μετάλλαξη G970R δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί.

Πίνακας 5: Επίδραση του ivacaftor για μεταβλητές αποτελεσματικότητας στο συνολικό πληθυσμό και για συγκεκριμένες μεταλλάξεις CFTR

Απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV ₁	ΔΜΣ (kg/m ²)	Βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)
Έως την εβδομάδα 8	Την εβδομάδα 8	Έως την εβδομάδα 8
Όλοι οι ασθενείς (N=39) Τα αποτελέσματα παρατίθενται ως μέση (95% CI) μεταβολή από την τιμή αναφοράς των ασθενών υπό αγωγή με ivacaftor έναντι των ασθενών υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
Οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται βάσει του τύπου της μετάλλαξης (n) Τα αποτελέσματα παρατίθενται ως μέση (ελάχιστη, μέγιστη) μεταβολή από την τιμή αναφοράς για τους ασθενείς υπό αγωγή με ivacaftor την εβδομάδα 8*:		
Μετάλλαξη (n)	Απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα (mmol/l)	Απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV ₁ (ποσοστιαίες μονάδες)
	Την εβδομάδα 8	Την εβδομάδα 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> # (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Δεν πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος λόγω του μικρού αριθμού των συγκεκριμένων μεταλλάξεων.

† Ανταποκρίνεται σε αποτελέσματα από τον έναν ασθενή με τη μετάλλαξη *G551S* με δεδομένα στο χρονικό σημείο των 8 εβδομάδων.

†† n = 3 για την ανάλυση της απόλυτης μεταβολής στο χλώριο ιδρώτα.

Προκαλεί ελαττωματικό μάτισμα με αποτέλεσμα ελάχιστη έως καθόλου πρωτεΐνη CFTR στην επιφάνεια του κυττάρου.

Στο μέρος 2 της μελέτης 5, η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ μετά από 16 εβδομάδες (ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με την ακολουθία θεραπείας ivacaftor/εικονικού φαρμάκου στο μέρος 1) της συνεχούς θεραπείας με ivacaftor ήταν 10,4% (13,2%). Στην επίσκεψη παρακολούθησης, 4 εβδομάδες μετά το τέλος χορήγησης δόσης του ivacaftor, η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την εβδομάδα 16 του μέρους 2 ήταν -5,9% (9,4%). Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με την ακολουθία θεραπείας εικονικού φαρμάκου/ivacaftor στο μέρος 1 υπήρξε μια περαιτέρω μέση (SD) μεταβολή της τάξης του 3,3% (9,3%) στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ μετά τις πρόσθετες 16 εβδομάδες θεραπείας με ivacaftor. Στην επίσκεψη παρακολούθησης, 4 εβδομάδες μετά το τέλος χορήγησης δόσης του ivacaftor, η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την εβδομάδα 16 του μέρους 2 ήταν -7,4% (5,5%).

Μελέτη 3: μελέτη σε ασθενείς με KI με τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο CFTR

Η μελέτη 3 (μέρος A) ήταν μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 16 εβδομάδων με τυχαιοποίηση 4:1, φάσης 2, παράλληλων ομάδων του ivacaftor (150 mg κάθε 12 ώρες) σε 140 ασθενείς με KI ηλικίας 12 ετών και άνω που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο CFTR και που είχαν FEV₁ ≥ 40% του προβλεπόμενου.

Η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 16 στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ (πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας) ήταν 1,5 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του ivacaftor και -0,2 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας για το ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,7 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI -0,6, 4,1), αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0,15$).

Μελέτη 4: ανοιχτής επισημάνσης μελέτη επέκτασης

Στη μελέτη 4, ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία στις μελέτες 1 και 2 με εικονικό φάρμακο άλλαξαν σε ivacaftor, ενώ ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ivacaftor συνέχισαν να το λαμβάνουν για τουλάχιστον 96 εβδομάδες, δηλαδή, η διάρκεια της θεραπείας με ivacaftor ήταν τουλάχιστον 96 εβδομάδες για τους ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/ivacaftor και τουλάχιστον 144 εβδομάδες για τους ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor.

Εκατόν σαράντα τέσσερις (144) ασθενείς από τη μελέτη 1 μεταφέρθηκαν στη μελέτη 4, 67 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/ivacaftor και 77 στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor. Σαράντα οκτώ (48) ασθενείς από τη μελέτη 2 μεταφέρθηκαν στη μελέτη 4, 22 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/ivacaftor και 26 στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor.

Ο Πίνακας 6 δείχνει τα αποτελέσματα της μέσης (SD) απόλυτης μεταβολής στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ για αμφότερες τις ομάδες των ασθενών. Για τους ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/ivacaftor η τιμή αναφοράς του ποσοστού προβλεπόμενου FEV₁ είναι εκείνη της μελέτης 4, ενώ για τους ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor η τιμή αναφοράς είναι εκείνη των μελετών 1 και 2.

Πίνακας 6: Επίδραση του ivacaftor στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ στη μελέτη 4

Αρχική μελέτη και ομάδα θεραπείας	Διάρκεια της θεραπείας με ivacaftor (εβδομάδες)	Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV ₁ (ποσοστιαίες μονάδες)	
		N	Μέση (SD)
Μελέτη 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Εικονικό φάρμακο	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Μελέτη 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Εικονικό φάρμακο	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Η θεραπεία πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της τυφλής, ελεγχόμενης, φάσης 3 μελέτης 48 εβδομάδων.

[†] Μεταβολή από την τιμή αναφοράς της προηγούμενης μελέτης μετά από θεραπεία 48 εβδομάδων με εικονικό φάρμακο.

Όταν η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ συγκρίνεται με την τιμή αναφοράς από τη μελέτη 4 για τους ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor (n=72), που μεταφέρθηκαν από τη μελέτη 1, η μέση (SD) απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ ήταν 0,0% (9,05), ενώ για τους ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor (n=25), που μεταφέρθηκαν από τη μελέτη 2, το ποσοστό αυτό ήταν 0,6% (9,1). Αυτό δείχνει ότι οι ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor διατήρησαν τη βελτίωση στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ που παρατηρήθηκε την εβδομάδα 48 της αρχικής μελέτης (ημέρα 0 έως την εβδομάδα 48) έως την εβδομάδα 144. Δεν παρατηρήθηκαν επιπρόσθετες βελτιώσεις στη μελέτη 4 (εβδομάδα 48 έως την εβδομάδα 144).

Για τους ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/ivacaftor από τη μελέτη 1, η ετησιοποιημένη αναλογία των πνευμονικών παροξύνσεων ήταν υψηλότερη στην αρχική μελέτη όταν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (1,34 συμβάματα/έτος), από ό, τι κατά τη διάρκεια της μεταγενέστερης μελέτης 4 όταν οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στο ivacaftor (0,48 συμβάματα/έτος καθ' όλη τη διάρκεια από την ημέρα 1 έως την εβδομάδα 48 και 0,67 συμβάματα/έτος καθ' όλη τη διάρκεια από την εβδομάδα 48 έως την 96). Για τους ασθενείς στην ομάδα ivacaftor/ivacaftor από τη μελέτη 1, η ετησιοποιημένη αναλογία των πνευμονικών παροξύνσεων ήταν 0,57 συμβάματα/έτος καθ' όλη τη διάρκεια από την ημέρα 1 έως την εβδομάδα 48, όταν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε

θεραπεία με ivacaftor. Όταν μεταφέρθηκαν στη μελέτη 4, η αναλογία των ετησιοποιημένων πνευμονικών παροξύνσεων ήταν 0,91 συμβάματα/έτος καθ' όλη τη διάρκεια από την ημέρα 1 έως την εβδομάδα 48 και 0,77 συμβάματα/έτος καθ' όλη τη διάρκεια από την εβδομάδα 48 έως την 96.

Για τους ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τη μελέτη 2 ο αριθμός των συμβαμάτων ήταν, συνολικά, χαμηλός.

Μελέτη 6: μελέτη σε ασθενείς με ΚΙ με μια μετάλλαξη R117H στο γονίδιο CFTR

Η μελέτη 6 αξιολόγησε 69 ασθενείς ηλικίας 6 ετών ή άνω. 53 (76,8%) ασθενείς είχαν τη μετάλλαξη *F508del* στο δεύτερο αλληλόμορφο. Η επιβεβαιωμένη παραλλαγή poly-T με τη μετάλλαξη *R117H* ήταν 5T σε 38 ασθενείς και 7T σε 16 ασθενείς. Κατά την έναρξη, ο μέσος προβλεπόμενος FEV₁ ήταν 73% (εύρος: 32,5% έως 105,5%) και η μέση ηλικία ήταν τα 31 έτη (εύρος: 6 έως 68 έτη). Η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ (πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας) ήταν 2,57 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του ivacaftor και 0,46 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η εκτιμώμενη διαφορά της θεραπείας για το ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 2,1 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI -1,1, 5,4).

Διεξήχθη μια προγραμματισμένη ανάλυση υποομάδων σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω (26 ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο και 24 υπό αγωγή με ivacaftor). Η θεραπεία με ivacaftor είχε ως αποτέλεσμα μια μέση απόλυτη μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ έως την εβδομάδα 24 της τάξης των 4,5 ποσοστιαίων μονάδων στην ομάδα του ivacaftor έναντι -0,46 ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η εκτιμώμενη διαφορά της θεραπείας για το ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 5,0 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI 1,1, 8,8).

Σε μια ανάλυση υποομάδων σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη γενετική παραλλαγή *R117H-5T* η διαφορά στη μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς έως την εβδομάδα 24 στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου ήταν 5,3% (95% CI 1,3, 9,3). Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη γενετική παραλλαγή *R117H-7T*, η διαφορά της θεραπείας μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,2% (95% CI -8,1, 8,5).

Για τις δευτερεύουσες μεταβλητές αποτελεσματικότητας, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές της θεραπείας για το ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου στην απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον ΔΜΣ την εβδομάδα 24 ή στον χρόνο έως την πρώτη πνευμονική παρόξυνση. Διαφορές της θεραπείας παρατηρήθηκαν στην απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R έως την εβδομάδα 24 (η διαφορά της θεραπείας για το ivacaftor έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 8,4 [95% CI 2,2, 14,6] μονάδες) και για τη μέση μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο χλώριο ιδρώτα (βλ. «Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις»).

Μελέτη 7: μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 2 έως κάτω των 6 ετών με μετάλλαξη G551D ή άλλη «gating» μετάλλαξη

Το φαρμακοκινητικό προφίλ, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ivacaftor σε 34 ασθενείς ηλικίας 2 έως κάτω των 6 ετών με ΚΙ που είχαν μια *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ή *S549R* μετάλλαξη στο γονίδιο *CFTR* αξιολογήθηκαν σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη 24 εβδομάδων με ivacaftor (ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 14 kg έλαβαν 50 mg ivacaftor και ασθενείς με σωματικό βάρος 14 kg ή άνω έλαβαν 75 mg ivacaftor). Το ivacaftor χορηγήθηκε από στόματος κάθε 12 ώρες με τροφή που περιείχε λίπος επιπρόσθετα στις συνταγογραφηθείσες για την ΚΙ θεραπείες τους.

Οι ασθενείς στη μελέτη 7 ήταν ηλικίας 2 έως κάτω των 6 ετών (μέση ηλικία τα 3 έτη). Είκοσι έξι ασθενείς εκ των 34 που συμμετείχαν (76,5%) είχαν *CFTR* γονότυπο *G551D/F508del* με μόνο 2 ασθενείς με μια μη *G551D* μετάλλαξη (*S549N*). Το μέσο (SD) χλώριο ιδρώτα κατά την έναρξη (n=25)

ήταν 97,88 mmol/l (14,00). Η μέση τιμή (SD) ελαστάσης-1 κοπράνων κατά την έναρξη (n=27) ήταν 28 µg/g (95).

Το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας αξιολογήθηκε έως την εβδομάδα 24 (βλ. παράγραφο 4.8). Τα δευτερεύοντα και διερευνητικά τελικά σημεία αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν ήταν η απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο χλώριο ιδρώτα κατά τη διάρκεια της θεραπείας των 24 εβδομάδων, η απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο βάρος, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και ανάστημα (υποστηρίζεται από τις βαθμολογίες z για το βάρος, τον ΔΜΣ και το ανάστημα) στις 24 εβδομάδες της θεραπείας, καθώς και οι μετρήσεις της παγκρεατικής λειτουργίας, όπως ελαστάση-1 κοπράνων. Δεδομένα σχετικά με το ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ (διερευνητικό τελικό σημείο) ήταν διαθέσιμα για 3 ασθενείς στην ομάδα των 50 mg ivacaftor και 17 ασθενείς στη δοσολογική ομάδα των 75 mg.

Η μέση (SD) συνολική (αμφότερες οι δοσολογικές ομάδες του ivacaftor συνδυασμένες) απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον ΔΜΣ την εβδομάδα 24 ήταν 0,32 kg/m² (0,54) και η μέση (SD) συνολική μεταβολή στη βαθμολογία z του ΔΜΣ για την ηλικία ήταν 0,37 (0,42). Η μέση (SD) συνολική μεταβολή στη βαθμολογία z του αναστήματος για την ηλικία ήταν -0,01 (0,33). Η μέση (SD) συνολική μεταβολή από την τιμή αναφοράς στην ελαστάση-1 κοπράνων (n=27) ήταν 99,8 µg/g (138,4). Σε έξι ασθενείς με αρχικά επίπεδα κάτω από 200 µg/g, επετεύχθη την εβδομάδα 24 ένα επίπεδο της τάξης των ≥ 200 µg/g. Η μέση (SD) συνολική μεταβολή στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV₁ από την τιμή αναφοράς την εβδομάδα 24 (διερευνητικό τελικό σημείο) ήταν 1,8 (17,81).

Μελέτη 8: μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΚΙ ηλικίας κάτω των 24 μηνών

Το φαρμακοκινητικό προφίλ, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ivacaftor σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 4 μηνών έως κάτω των 24 μηνών αξιολογήθηκαν σε ολοκληρωμένης θεραπείας κοόρτη ασθενών σε μια συνεχιζόμενη κλινική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης φάσης 3 24 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 24 μηνών (μελέτη 8).

Στο μέρος Β της μελέτης 8, συμμετείχαν 19 ασθενείς ηλικίας 12 μηνών έως κάτω των 24 μηνών (μέση ηλικία 15,2 μηνών κατά την έναρξη), με τους 18 ασθενείς να ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 24 εβδομάδων, 11 ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών (μέση ηλικία 9,0 μηνών κατά την έναρξη) με τους 11 ασθενείς να ολοκλήρωσαν όλοι την περίοδο θεραπείας 24 εβδομάδων, και 6 ασθενείς ηλικίας 4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών (μέση ηλικία 4,5 μηνών κατά την έναρξη) με τους 6 ασθενείς να ολοκλήρωσαν όλοι την περίοδο θεραπείας 24 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν ivacaftor 25 mg, 50 mg ή 75 mg σύμφωνα με την ηλικία τους και το σωματικό τους βάρος σε κάθε επίσκεψη μελέτης (βλ. παράγραφο 4.2). Το ivacaftor χορηγούταν από στόματος κάθε 12 ώρες με τροφή που περιείχε λίπος. Οι ασθενείς συνέχισαν τις συνταγογραφημένες καθιερωμένες θεραπείες τους για την ΚΙ.

Στο μέρος Β της μελέτης 8, το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας αξιολογήθηκε για τις 24 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.8). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής και η απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο χλώριο ιδρώτα για τις 24 εβδομάδες θεραπείας (βλ. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις). Στα τριτεύοντα τελικά σημεία συμπεριλαμβάνονταν μετρήσεις αποτελεσματικότητας όπως η ελαστάση-1 κοπράνων και οι παράμετροι ανάπτυξης.

Για ασθενείς ηλικίας 4 μηνών έως κάτω των 24 μηνών, για τους οποίους υπήρχαν τόσο τιμές αναφοράς όσο και τιμές για την εβδομάδα 24, οι μέσες (SD) βαθμολογίες z βάρους για ηλικία, μήκους για ηλικία και βάρους για μήκος παρέχονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Επίδραση του ivacaftor στις παραμέτρους ανάπτυξης σε ασθενείς ηλικίας 4 μηνών έως κάτω των 24 μηνών με τιμές αναφοράς και τιμές για την εβδομάδα 24

Παράμετρος	Αριθμός ασθενών	Έναρξη		Απόλυτη μεταβολή την εβδομάδα 24	
		Μέση τιμή (SD)	Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)
Βαθμολογία z βάρους για ηλικία	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92, 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54, 1,63]
Βαθμολογία z μήκους για ηλικία	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99, 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81, 3,38]
Βαθμολογία z βάρους για μήκος	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72, 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04, 2,22]

Σε ασθενείς ηλικίας 4 μηνών έως κάτω των 24 μηνών, για τους οποίους υπήρχαν τόσο τιμές αναφοράς όσο και τιμές για την εβδομάδα 24, 18 ασθενείς είχαν παγκρεατική ανεπάρκεια κατά την έναρξη (οριζόμενη ως ελαστάση-1 κοπράνων < 200 μg/g) με μέσες (SD) τιμές ελαστάσης-1 κοπράνων κατά την έναρξη και την εβδομάδα 24 25,5 μg/g (27,6) και 253,6 μg/g (128,3), αντίστοιχα (μέση [SD] απόλυτη μεταβολή 228,41 μg/g [128,3]). Τα αποτελέσματα συμφωνούσαν μεταξύ των κοορτών ηλικιών 12 μηνών έως κάτω των 24 μηνών, 6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών, και 4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Kalydeco σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην κυστική ίνωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του ivacaftor είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ενηλίκων εθελοντών και ασθενών με ΚΙ.

Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης των 150 mg σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση σίτισης, η μέση τιμή (\pm SD) για AUC και C_{max} ήταν 10600 (5260) ng*hr/ml και 768 (233) ng/ml, αντίστοιχα. Μετά από χορήγηση δόσης κάθε 12 ώρες, οι συγκεντρώσεις πλάσματος του ivacaftor σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν στις ημέρες 3 έως 5, με λόγο συσσώρευσης που κυμαινόταν από 2,2 έως 2,9.

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση πολλαπλών από στόματος δόσεων του ivacaftor, η έκθεση σε ivacaftor γενικά αυξήθηκε με δόση από 25 mg κάθε 12 ώρες έως 450 mg κάθε 12 ώρες. Κατά τη χορήγηση με τροφή που περιείχε λίπος, η έκθεση στο ivacaftor αυξήθηκε κατά περίπου 2,5 έως 4 φορές. Συνεπώς, το ivacaftor θα πρέπει να χορηγείται μαζί με τροφή που περιέχει λίπος. Ο διάμεσος (εύρος) t_{max} είναι περίπου 4,0 (3,0, 6,0) ώρες στη κατάσταση σίτισης.

Τα κοκκία ivacaftor (2 × 75 mg φακελλίσκοι) είχαν παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα όπως το δισκίο των 150 mg όταν χορηγήθηκαν με τροφή που περιείχε λίπος σε υγιή ενήλικα άτομα. Η γεωμετρική μέση αναλογία των ελαχίστων τετραγώνων (90% CI) για τα κοκκία σε σχέση με τα δισκία ήταν 0,951 (0,839, 1,08) για την AUC_{0-∞} και 0,918 (0,750, 1,12) για τη C_{max} . Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση του ivacaftor είναι παρόμοια για αμφότερες τις φαρμακοτεχνικές μορφές, δηλ. δισκία και κοκκία.

Κατανομή

Το ivacaftor δεσμεύεται περίπου κατά 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και την αλβουμίνη. Το ivacaftor δεν δεσμεύεται σε ανθρώπινα ερυθροκύτταρα του αίματος. Μετά την από στόματος χορήγηση ivacaftor 150 mg κάθε 12 ώρες για 7 ημέρες σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση σίτισης, ο μέσος (\pm SD) φαινόμενος όγκος κατανομής ήταν 353 l(122).

Βιομετασχηματισμός

Το ivacaftor μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο. *In vitro* και *in vivo* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ivacaftor μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Οι M1 και M6 είναι οι δύο κύριοι μεταβολίτες του ivacaftor στον άνθρωπο. Ο M1 έχει περίπου το ένα έκτο της ισχύος του ivacaftor και θεωρείται φαρμακολογικά ενεργός. Ο M6 έχει λιγότερο από το ένα πεντηκοστό της ισχύος του ivacaftor και δεν θεωρείται φαρμακολογικά ενεργός.

Η επίδραση του ετερόζυγου γονότυπου CYP3A4*22 στην έκθεση στο ivacaftor είναι συνεπής με την επίδραση συγχορήγησης ασθενούς αναστολέα του CYP3A4, γεγονός που δεν είναι κλινικά σημαντικό. Καμία προσαρμογή της δόσης του ivacaftor δεν θεωρείται απαραίτητη. Η επίδραση σε ασθενείς με ομόζυγο γονότυπο CYP3A4*22 αναμένεται να είναι ισχυρότερη. Ωστόσο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτούς τους ασθενείς.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, η πλειονότητα του ivacaftor (87,8%) αποβλήθηκε στα κόπρανα μετά από μεταβολική μετατροπή. Οι κύριοι μεταβολίτες M1 και M6 υπολογίστηκαν περίπου στο 65% της συνολικής δόσης που αποβλήθηκε με το 22% ως M1 και το 43% ως M6. Υπήρχε αμελητέα απέκκριση του ivacaftor στα ούρα ως αμετάβλητη μητρική ουσία. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 12 ώρες μετά από εφάπαξ δόση στη κατάσταση σίτισης. Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του ivacaftor ήταν παρόμοια για υγιή άτομα και για ασθενείς με ΚΙ. Η μέση (\pm SD) CL/F για μια εφάπαξ δόση των 150 mg ήταν 17,3 (8,4) l/hr σε υγιή άτομα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του ivacaftor είναι γενικά γραμμική αναφορικά με τον χρόνο ή το εύρος της δόσης από 25 mg έως 250 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από εφάπαξ δόση των 150 mg ivacaftor, οι ενήλικες ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη Β κατά Child-Pugh, βαθμός 7 έως 9) είχαν παρόμοια C_{max} του ivacaftor (μέση τιμή [\pm SD] της τάξης των 735 [331] ng/ml) αλλά περίπου δύο φορές αύξηση στην $AUC_{0-\infty}$ του ivacaftor (μέση τιμή [\pm SD] της τάξης των 16800 [6140] ng*hr/ml) σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία. Προσομοιώσεις για την πρόβλεψη της έκθεσης στο ivacaftor σε σταθερή κατάσταση έδειξε ότι μειώνοντας τη δοσολογία από 150 mg κάθε 12 ώρες σε 150 mg άπαξ ημερησίως, ενήλικες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα είχαν συγκρίσιμες τιμές C_{min} σε σταθερή κατάσταση όπως εκείνες που λαμβάνονται με δόση των 150 mg κάθε 12 ώρες σε ενήλικες χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, συνιστάται ένα τροποποιημένο σχήμα με Kalydeco ως μονοθεραπεία για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (Τάξη Γ κατά Child-Pugh, βαθμός 10 έως 15) στη φαρμακοκινητική του ivacaftor δεν έχει μελετηθεί. Το μέγεθος της αύξησης στην έκθεση σε αυτούς τους ασθενείς είναι άγνωστο, αλλά αναμένεται να είναι μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του Kalydeco σε

ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4).

Δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με το ivacaftor σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη στον άνθρωπο, υπήρχε ελάχιστη αποβολή του ivacaftor και των μεταβολιτών του στα ούρα (μόνο το 6,6% της ολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα). Υπήρχε αμελητέα απέκκριση του ivacaftor στα ούρα ως αμετάβλητη μητρική ουσία (κάτω από το 0,01% μετά από εφάπαξ από στόματος δόση των 500 mg).

Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης για ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του ivacaftor σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη ή ίση των 30 ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φυλή

Η φυλή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του ivacaftor σε λευκούς (n=379) και μη λευκούς ασθενείς (n=29) με βάση μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ivacaftor είναι παρόμοιες σε άρρενες και θήλειες.

Ηλικιωμένοι

Σε κλινικές μελέτες για το ivacaftor ως μονοθεραπεία δεν συμπεριλήφθηκαν επαρκείς αριθμοί ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί αν οι φαρμακοκινητικές παράμετροι είναι ή δεν είναι παρόμοιες με εκείνες νεότερων ενηλίκων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η προβλεπόμενη έκθεση στο ivacaftor με βάση τις παρατηρηθείσες συγκεντρώσεις του ivacaftor σε φάσης 2 και 3 μελέτες, όπως καθορίστηκε χρησιμοποιώντας ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, παρουσιάζεται ανά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Μέση (SD) έκθεση στο ivacaftor ανά ηλικιακή ομάδα

Ηλικιακή ομάδα	Δόση	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ,ss} (ng*h/ml)
4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών (≥ 5 kg)	25 mg κάθε 12 ώρες	371 (183)	6480 (2520)
6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών (5 kg έως < 7 kg)*	25 mg κάθε 12 ώρες	336	5410
6 μηνών έως κάτω των 12 μηνών (7 kg έως < 14 kg)	50 mg κάθε 12 ώρες	508 (252)	9140 (4200)
12 μηνών έως κάτω των 24 μηνών (7 kg έως < 14 kg)	50 mg κάθε 12 ώρες	440 (212)	9050 (3050)
12 μηνών έως κάτω των 24 μηνών (≥ 14 kg έως < 25 kg)	75 mg κάθε 12 ώρες	451 (125)	9600 (1800)
2 έως 5 ετών (< 14 kg)	50 mg κάθε 12 ώρες	577 (317)	10500 (4260)
2 έως 5 ετών (≥ 14 kg έως < 25 kg)	75 mg κάθε 12 ώρες	629 (296)	11300 (3820)
6 έως 11 ετών [†] (≥ 14 kg έως < 25 kg)	75 mg κάθε 12 ώρες	641 (329)	10760 (4470)
6 έως 11 ετών [†] (≥ 25 kg)	150 mg κάθε 12 ώρες	958 (546)	15300 (7340)
12 έως 17 ετών	150 mg κάθε 12 ώρες	564 (242)	9240 (3420)
Ενήλικες (≥ 18 ετών)	150 mg κάθε 12 ώρες	701 (317)	10700 (4100)

* Τιμές που βασίζονται σε δεδομένα από έναν μεμονωμένο ασθενή, δεν αναφέρθηκε τυπική απόκλιση

[†] Οι εκθέσεις σε άτομα 6 έως 11 ετών είναι προβλέψεις που βασίζονται σε προσομοιώσεις από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού με χρήση δεδομένων που ελήφθησαν γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Κύηση και γονιμότητα

Το ivacaftor σχετίστηκε με ελαφρές μειώσεις των βαρών των σπερματοδόχων κύστεων, μια μείωση του συνολικού δείκτη γονιμότητας και του αριθμού κυήσεων σε θήλειες που ζευγάρωσαν με άρρενες υπό αγωγή και σημαντικές μειώσεις στον αριθμό ωχρών σωματίων και θέσεων εμφύτευσης με επακόλουθες μειώσεις στον μέσο αριθμό νεογνών και στον μέσο αριθμό βιώσιμων εμβρύων ανά νεογνό σε θήλειες υπό αγωγή. Το ανώτατο επίπεδο μη παρατηρήσιμων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για τα ευρήματα γονιμότητας παρέχει ένα επίπεδο έκθεσης περίπου 4 φορές τη συστηματική έκθεση στο ivacaftor και τους μεταβολίτες του όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ivacaftor σε ενήλικες ανθρώπους στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD). Σε εγκύους επίμυες και κονίκλους παρατηρήθηκε μεταφορά του ivacaftor μέσω του πλακούντα.

Περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

Το ivacaftor μείωσε τους δείκτες επιβίωσης και θηλασμού και προκάλεσε μια μείωση στο σωματικό βάρος των νεογνών. Το NOAEL για τη βιωσιμότητα και ανάπτυξη στα νεογνά παρέχει ένα επίπεδο έκθεσης περίπου 3 φορές τη συστηματική έκθεση στο ivacaftor και τους μεταβολίτες του όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ivacaftor σε ενήλικες ανθρώπους στη MRHD.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Ευρήματα καταρρακτών παρατηρήθηκαν σε νεαρούς επίμυες που έλαβαν δόση από την ημέρα 7 μετά τη γέννηση έως την ημέρα 35 σε επίπεδα έκθεσης στο ivacaftor 0,22 φορές τη MRHD με βάση τη συστηματική έκθεση σε ivacaftor και τους μεταβολίτες του όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ivacaftor. Αυτό το εύρημα δεν παρατηρήθηκε σε έμβρυα που προκύπτουν από μητέρες επίμυων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ivacaftor κατά την κύηση, τις ημέρες 7 έως 17, σε νεογνά επίμυων που εκτέθηκαν στο ivacaftor μέσω της πρόσληψης γάλακτος έως την ημέρα 20 μετά την κύηση, σε επίμυες ηλικίας 7 εβδομάδων, ούτε σε σκύλους ηλικίας 3,5 έως 5 μηνών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ivacaftor. Η δυνητική σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διοξειδίο πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο
Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη
Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Μαννιτόλη
Σουκραλόζη
Λαουρυλοθειικό νάτριο (E487)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μόλις αναμειχθεί, το μείγμα έχει καταδειχθεί ότι είναι σταθερό για μία ώρα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φακελλίσκος με διαξονικό προσανατολισμό από πολυαιθυλένιο τερεφθαλικό/πολυαιθυλένιο/φύλλο αλουμινίου/πολυαιθυλένιο (BOPET/PE/φύλλο αλουμινίου/PE).

Συσκευασία 56 φακελλίσκων (περιέχει 4 ξεχωριστές καρτέλες με 14 φακελλίσκους ανά καρτέλα).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Ιουλίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Απριλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μελέτη μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας για τη σύγκριση της εξέλιξης της νόσου μεταξύ παιδιών με ΚΙ που έχουν μια συγκεκριμένη «gating» μετάλλαξη στο CFTR και είναι ηλικίας 2 έως και 5 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας με Kalydeco έναντι της εξέλιξης της νόσου μεταξύ ταυτόχρονης αντίστοιχης κούρτης παιδιών με ΚΙ που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με Kalydeco.	Ενδιάμεση ανάλυση 1: Δεκέμβριος 2017 Ενδιάμεση ανάλυση 2: Δεκέμβριος 2019 Ενδιάμεση ανάλυση 3: Δεκέμβριος 2021 Τελική αναφορά: Δεκέμβριος 2023

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER) – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 56 ΔΙΣΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Πάρτε το με τροφή που περιέχει λίπος.

Μην σπάτε, μασάτε ή διαλύετε τα δισκία.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kalydeco 150 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 56 ΔΙΣΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 150 mg δισκία
ivacaftor

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΤΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER CARD) – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 28 ΔΙΣΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Πάρτε το με τροφή που περιέχει λίπος.

Μην σπάτε, μασάτε ή διαλύετε τα δισκία.

Τοποθετήστε το καπάκι από κάτω για κλείσιμο

Ανοίξτε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kalydeco 150 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER CARD) – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 28 ΔΙΣΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Πάρτε το με τροφή που περιέχει λίπος.

Μην σπάτε, μασάτε ή διαλύετε τα δισκία.

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 28 ΔΙΣΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 150 mg δισκία
ivacaftor

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΤΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER CARD) – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
28 ΔΙΣΚΙΩΝ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Πάρτε το με τροφή που περιέχει λίπος.

Μην σπάτε, μασάτε ή διαλύετε τα δισκία.

Τοποθετήστε το καπάκι από κάτω για κλείσιμο

Ανοίξτε

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kalydeco 75 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER CARD) – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 28 ΔΙΣΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Καλυdeco 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Πάρτε το με τροφή που περιέχει λίπος.

Μην σπάτε, μασάτε ή διαλύετε τα δισκία.

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) – ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 28 ΔΙΣΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 75 mg δισκία
ivacaftor

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗ ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Πάρτε το με τροφή που περιέχει λίπος.

Μην σπάτε, μασάτε ή διαλύετε τα δισκία.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kalydeco 150 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 25 mg κοκκία σε φακελλίσκο
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φακελλίσκος κοκκίων περιέχει 25 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία σε φακελλίσκο

56 φακελλίσκοι

4 ξεχωριστές καρτέλες με 14 φακελλίσκους ανά καρτέλα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Αναμείξτε όλο το περιεχόμενο ενός φακελλίσκου με 5 ml μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού που βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη και καταναλώστε πλήρως.

Χρησιμοποιήστε εντός μίας ώρας μετά την ανάμειξη, λίγο πριν ή αμέσως μετά από γεύμα ή σνακ που περιέχει λίπος.

Σηκώστε εδώ για να ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kalydeco 25 mg κοκκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΕΛΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Καlydeco 25 mg κοκκία σε φακελλίσκο
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φακελλίσκος κοκκίων περιέχει 25 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία σε φακελλίσκο

14 φακελλίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Αναμείξτε όλο το περιεχόμενο ενός φακελλίσκου με 5 ml μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού που βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη και καταναλώστε πλήρως.

Χρησιμοποιήστε εντός μίας ώρας μετά την ανάμειξη, λίγο πριν ή αμέσως μετά από γεύμα ή σνακ που περιέχει λίπος.

Χρησιμοποιήστε όλες τις δόσεις 7 ημερών πριν ξεκινήσετε μια νέα καρτέλα.

Πρωί

Βράδυ

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kalydeco 25 mg κοκκία
ivacaftor
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 50 mg κοκκία σε φακελλίσκο
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φακελλίσκος κοκκίων περιέχει 50 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία σε φακελλίσκο

56 φακελλίσκοι

4 ξεχωριστές καρτέλες με 14 φακελλίσκους ανά καρτέλα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Αναμείξτε όλο το περιεχόμενο ενός φακελλίσκου με 5 ml μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού που βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη και καταναλώστε πλήρως.

Χρησιμοποιήστε εντός μίας ώρας μετά την ανάμειξη, λίγο πριν ή αμέσως μετά από γεύμα ή σνακ που περιέχει λίπος.

Σηκώστε εδώ για να ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kalydeco 50 mg κοκκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΕΛΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 50 mg κοκκία σε φακελλίσκο
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φακελλίσκος κοκκίων περιέχει 50 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία σε φακελλίσκο

14 φακελλίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Αναμείξτε όλο το περιεχόμενο ενός φακελλίσκου με 5 ml μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού που βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη και καταναλώστε πλήρως.

Χρησιμοποιήστε εντός μίας ώρας μετά την ανάμειξη, λίγο πριν ή αμέσως μετά από γεύμα ή σνακ που περιέχει λίπος.

Χρησιμοποιήστε όλες τις δόσεις 7 ημερών πριν ξεκινήσετε μια νέα καρτέλα.

Πρωί

Βράδυ

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kalydeco 50 mg κοκκία
ivacaftor
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 75 mg κοκκία σε φακελλίσκο
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φακελλίσκος κοκκίων περιέχει 75 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία σε φακελλίσκο

56 φακελλίσκοι

4 ξεχωριστές καρτέλες με 14 φακελλίσκους ανά καρτέλα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Αναμείξτε όλο το περιεχόμενο ενός φακελλίσκου με 5 ml μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού που βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη και καταναλώστε πλήρως.

Χρησιμοποιήστε εντός μίας ώρας μετά την ανάμειξη, λίγο πριν ή αμέσως μετά από γεύμα ή σνακ που περιέχει λίπος.

Σηκώστε εδώ για να ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kalydeco 75 mg κοκκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΕΛΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kalydeco 75 mg κοκκία σε φακελλίσκο
ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φακελλίσκος κοκκίων περιέχει 75 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κοκκία σε φακελλίσκο

14 φακελλίσκοι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Οδηγίες χρήσης

Αναμείξτε όλο το περιεχόμενο ενός φακελλίσκου με 5 ml μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού που βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη και καταναλώστε πλήρως.

Χρησιμοποιήστε εντός μίας ώρας μετά την ανάμειξη, λίγο πριν ή αμέσως μετά από γεύμα ή σνακ που περιέχει λίπος.

Χρησιμοποιήστε όλες τις δόσεις 7 ημερών πριν ξεκινήσετε μια νέα καρτέλα.

Πρωί

Βράδυ

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/782/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kalydeco 75 mg κοκκία
ivacaftor
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Kalydeco 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivacaftor

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Kalydeco και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kalydeco
3. Πώς να πάρετε το Kalydeco
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kalydeco
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kalydeco και ποια είναι η χρήση του

Το Kalydeco περιέχει τη δραστική ουσία ivacaftor. Το ivacaftor δρα στο επίπεδο του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), μιας πρωτεΐνης που σχηματίζει έναν διάυλο στην κυτταρική επιφάνεια ο οποίος επιτρέπει τη μετακίνηση σωματιδίων όπως το χλώριο εντός και εκτός του κυττάρου. Λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο *CFTR* (βλ. παρακάτω), η μετακίνηση του χλωρίου μειώνεται σε άτομα με κυστική ίνωση (ΚΙ). Το ivacaftor βοηθά ορισμένες μη φυσιολογικές πρωτεΐνες CFTR να ανοίγουν πιο συχνά για τη βελτίωση της μετακίνησης του χλωρίου εντός και εκτός του κυττάρου.

Τα δισκία Kalydeco ενδείκνυνται:

- ως μονοθεραπεία για ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω και με σωματικό βάρος 25 kg ή άνω με κυστική ίνωση (ΚΙ), που έχουν μια *CFTR* μετάλλαξη *R117H* ή μία από τις ακόλουθες «gating» μεταλλάξεις στο γονίδιο *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ή *S549R*.
- σε συνδυασμό με τα δισκία tezacaftor/ivacaftor για ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με ΚΙ οι οποίοι έχουν δύο μεταλλάξεις *F508del* στο γονίδιο *CFTR* (ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del*) ή έχουν μια μετάλλαξη *F508del* και συγκεκριμένες δεύτερες μεταλλάξεις οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη ποσότητα ή/και λειτουργία της πρωτεΐνης CFTR (ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* με μια μετάλλαξη υπολειπόμενης λειτουργίας [RF]). Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Kalydeco για λήψη μαζί με tezacaftor/ivacaftor, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης του τελευταίου. Περιέχει σημαντικές πληροφορίες για το πώς να παίρνετε αυτά τα δύο φάρμακα.
- σε συνδυασμό με δισκία ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor για ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω που έχουν ΚΙ, με τουλάχιστον μία μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*. Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Kalydeco για λήψη μαζί με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, διαβάστε το

φύλλο οδηγιών χρήσης του τελευταίου. Περιέχει σημαντικές πληροφορίες για το πώς να παίρνετε αυτά τα δύο φάρμακα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Kalydeco

Μην πάρετε το Kalydeco

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ivacaftor ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Kalydeco.

- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, εάν έχετε ηπατικά προβλήματα ή είχατε στο παρελθόν. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση σας.
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ανθρώπους που παίρνουν το Kalydeco (μόνο του ή σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, που μπορεί να αποτελούν σημείο ηπατικών προβλημάτων:
 - Πόνο ή ενόχληση στην άνω δεξιά στομαχική (κοιλιακή) χώρα
 - Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών
 - Απώλεια όρεξης
 - Ναυτία ή έμετος
 - Σκούρα ούρα

Ο γιατρός σας θα κάνει μερικές εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο του ήπατός σας πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαιτέρως κατά το πρώτο έτος και ειδικά εάν οι εξετάσεις αιματός σας έδειξαν υψηλά ηπατικά ένζυμα στο παρελθόν.

- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας ή είχατε στο παρελθόν.
- Το Kalydeco (μόνο του ή σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) δεν συνιστάται εάν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά – για παράδειγμα, γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικό χάπι. Η χρήση τους μπορεί να σημαίνει ότι έχετε περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσετε εξάνθημα ενώ λαμβάνετε το Kalydeco σε συνδυασμό με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- Έχει παρατηρηθεί ανωμαλία του φακού του οφθαλμού (καταρράκτης) χωρίς καμία επίδραση στην όραση σε ορισμένα παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με Kalydeco (μόνο του ή σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει μερικές οφθαλμολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Το Kalydeco (μόνο του ή σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor ή ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν έχετε μία από τις μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR που υποδεικνύονται στην παράγραφο 1 (Τι είναι το Kalydeco και ποια είναι η χρήση του).

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 μηνών καθώς δεν είναι γνωστό εάν το ivacaftor είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτά τα παιδιά.

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σε συνδυασμό με ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών καθώς δεν είναι γνωστό εάν αυτά τα φάρμακα είναι ασφαλή και αποτελεσματικά για αυτά τα παιδιά.

Άλλα φάρμακα και Kalydeco

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Ορισμένα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Kalydeco ή να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση σας ή ότι χρειάζεστε επιπλέον εξετάσεις.

- **Αντιμυκητιασικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων). Σε αυτά περιλαμβάνονται η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, η ποσακοναζόλη και η βορικοναζόλη.
- **Αντιβιοτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων). Σε αυτά περιλαμβάνονται η κλαριθρομυκίνη, η ερυθρομυκίνη, η ριφαμπουτίνη, η ριφαμπικίνη και η τελθρομυκίνη.
- **Αντιεπιληπτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών). Σε αυτά περιλαμβάνονται η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη.
- **Φυτικά φάρμακα**. Σε αυτά περιλαμβάνεται το St John's wort (Υπερικόν το διάτρητον, *Hypericum perforatum*).
- **Ανοσοκατασταλτικά** (χρησιμοποιούνται μετά από μια μεταμόσχευση οργάνου). Σε αυτά περιλαμβάνονται η κυκλοσπορίνη, το εβερόλιμους, το σιρόλιμους και το τακρόλιμους.
- **Καρδιακές γλυκοσίδες** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία κάποιων καρδιακών παθήσεων). Σε αυτά περιλαμβάνεται η διγοξίνη.
- **Αντιπηκτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των θρόμβων στο αίμα). Σε αυτά περιλαμβάνεται η βαρφαρίνη.
- **Φάρμακα για τον διαβήτη**. Σε αυτά περιλαμβάνονται η γλιμεπιρίδη και η γλιπιζίδη.
- **Φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης**. Σε αυτά περιλαμβάνεται η βεραπαμίλη.

Το Kalydeco με τροφή και ποτό

Να αποφεύγετε τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ κατά τη θεραπεία με Kalydeco καθώς αυτά μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Kalydeco αυξάνοντας την ποσότητα του ivacaftor στον οργανισμό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Εάν είναι δυνατόν, ίσως είναι καλύτερα να αποφεύγετε τη χρήση του Kalydeco κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε τι είναι καλύτερο για εσάς και το παιδί σας.

Δεν είναι γνωστό εάν το ivacaftor απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Εάν σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν να πάρετε το Kalydeco. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα σας προτείνει να σταματήσετε τον θηλασμό ή να σταματήσετε τη θεραπεία σας με ivacaftor. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Kalydeco μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη. Εάν αισθάνεστε ζάλη, μην οδηγείτε, μην κάνετε ποδήλατο και μη χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Kalydeco περιέχει λακτόζη και νάτριο.

Αν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Kalydeco περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Kalydeco

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας θα καθορίσει ποιο φάρμακο και ποια δόση είναι κατάλληλα για σας.

Συστάσεις δοσολογίας για το Kalydeco παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας

	Πρωί	Βράδυ
Kalydeco ως μονοθεραπεία		
6 ετών και άνω, ≥ 25 kg	Ένα δισκίο Kalydeco 150 mg	Ένα δισκίο Kalydeco 150 mg
Kalydeco σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor		
6 ετών έως κάτω των 12 ετών, < 30 kg	Ένα δισκίο tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Ένα δισκίο Kalydeco 75 mg
6 ετών έως κάτω των 12 ετών, ≥ 30 kg	Ένα δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Ένα δισκίο Kalydeco 150 mg
12 ετών και άνω	Ένα δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Ένα δισκίο Kalydeco 150 mg
Kalydeco σε συνδυασμό με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 ετών έως κάτω των 12 ετών, < 30 kg	Δύο δισκία ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Ένα δισκίο Kalydeco 75 mg
6 ετών έως κάτω των 12 ετών, ≥ 30 kg	Δύο δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Ένα δισκίο Kalydeco 150 mg
12 ετών και άνω	Δύο δισκία ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Ένα δισκίο Kalydeco 150 mg

Πάρτε τις δόσεις πρωί και βράδυ με χρονική απόσταση περίπου 12 ωρών τη μία από την άλλη, μαζί με τροφή που περιέχει λίπος.

Πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιείτε, εκτός εάν ο γιατρός σας σας ενημερώσει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το οποιοδήποτε φάρμακο.

Εάν έχετε προβλήματα με την ηπατική λειτουργία, μέτρια ή σοβαρά, ο γιατρός σας μπορεί να χρειάζεται να μειώσει τη δόση των δισκίων σας, επειδή το ήπαρ σας δεν θα αποβάλλει το φάρμακο τόσο γρήγορα όσο στα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για από στόματος χρήση.

Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην σπάτε, μασάτε ή διαλύετε τα δισκία. Να παίρνετε τα δισκία του Kalydeco με τροφή που περιέχει λίπος.

Στα κανονικά ή πρόχειρα γεύματα που περιέχουν λίπος περιλαμβάνονται εκείνα που παρασκευάζονται με βούτυρο ή έλαια ή εκείνα που περιέχουν αυγά. Άλλες τροφές που περιέχουν λίπος είναι:

- Τυρί, πλήρες γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους γάλακτος, γιαούρτι, σοκολάτα

- Κρέατα, λιπαρά ψάρια
- Αβοκάντο, χούμους, προϊόντα με βάση τη σόγια (τόφου)
- Ξηροί καρποί, θρεπτικές μπάρες ή ποτά που περιέχουν λίπος

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Kalydeco από την κανονική

Ενδέχεται να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αναγράφονται στην παράγραφο 4 παρακάτω. Εάν συμβεί αυτό, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για συμβουλή. Εάν είναι δυνατόν, έχετε μαζί σας το φάρμακο και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Kalydeco

Πάρτε την δόση που ξεχάσατε εάν έχουν περάσει λιγότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που παραλείψατε τη δόση. Διαφορετικά, περιμένετε έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας όπως κανονικά θα κάνατε. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Kalydeco

Να παίρνετε το Kalydeco για όσο διάστημα σας το συστήσει ο γιατρός σας. Μην το σταματήσετε, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στομαχικός (κοιλιακός) πόνος και αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα.

Πιθανές ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων

Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα είναι συχνά σε ασθενείς με ΚΙ και έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που παίρνουν το Kalydeco μόνο του ή σε συνδυασμό με tezacaftor/ivacaftor ή με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Σε ασθενείς που παίρνουν το Kalydeco σε συνδυασμό με ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, έχει αναφερθεί ηπατική βλάβη και επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε άτομα με βαριά ηπατική νόσο. Η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να είναι σοβαρή και μπορεί να χρειαστεί μεταμόσχευση.

Τα ακόλουθα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων:

- Πόνος ή δυσφορία στο επάνω δεξιό τμήμα της στομαχικής (κοιλιακής) περιοχής
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών
- Απώλεια της όρεξης
- Ναυτία ή εμετός
- Σκούρα ούρα

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (κοινό κρυολόγημα), συμπεριλαμβανομένου πονόλαιμου και ρινικής συμφόρησης

- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Διάρροια
- Στομαχικός ή κοιλιακός πόνος
- Αλλαγές στον τύπο βακτηρίων στις βλέννες
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ενδείξεις καταπόνησης του ήπατος)
- Εξάνθημα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Συνάχι
- Πόνος στα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά
- Κουδούνισμα στα αυτιά
- Ερυθρότητα στο εσωτερικό του αυτιού
- Διαταραχή έσω αυτιού (αίσθημα ζάλης ή περιστροφής)
- Προβλήματα των κόλπων του προσώπου (συμφόρηση των κόλπων του προσώπου/της μύτης)
- Ερυθρότητα στον λαιμό
- Μάζα στον μαστό
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Γρίπη
- Χαμηλό επίπεδο σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)
- Μη φυσιολογική αναπνοή (λαχάνιασμα ή δυσκολία στην αναπνοή)
- Αέρια (μετεωρισμός)
- Σπυράκια (ακμή)
- Φαγούρα στο δέρμα
- Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης (ένδειξη καταστροφής των μυών) που παρατηρείται στις εξετάσεις αίματος

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Συμφόρηση αυτιού
- Φλεγμονή μαστών
- Διόγκωση μαστών στους άνδρες
- Μεταβολές ή πόνος θηλών
- Συριγμός
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Ωστόσο, αυξημένα ηπατικά ένζυμα παρατηρούνται συχνότερα σε νεαρά παιδιά.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kalydeco

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, τη συσκευασία κυψέλης και την ετικέτα της φιάλης μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kalydeco

Η δραστική ουσία είναι το ivacaftor.

Kalydeco 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 75 mg περιέχει 75 mg ivacaftor.

Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 150 mg περιέχει 150 mg ivacaftor.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη, λαουρυλοθειικό νάτριο (E487), διοξείδιο πυριτίου κολλοειδές άνυδρο και στεατικό μαγνήσιο.
- Επικάλυψη: πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG 3350), τάλκης, λάκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132) και καρναουβικός κηρός.
- Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκας, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520) και αμμωνίας διάλυμα, συμπυκνωμένο.

Βλ. τέλος της παραγράφου 2 – Το Kalydeco περιέχει λακτόζη και νάτριο.

Εμφάνιση του Kalydeco και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Kalydeco 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτού μπλε χρώματος με σχήμα καψακίου, 12,7 mm × 6,8 mm, με εκτυπωμένη την ένδειξη «V 75» με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά και χωρίς καμία ένδειξη στην άλλη.

Διατίθενται οι ακόλουθες συσκευασίες:

- Συσκευασία κάρτας κυψέλης που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα Kalydeco 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτού μπλε χρώματος με σχήμα καψακίου, 16,5 mm × 8,4 mm, με εκτυπωμένη την ένδειξη «V 150» με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά και χωρίς καμία ένδειξη στην άλλη.

Διατίθενται οι ακόλουθες συσκευασίες:

- Συσκευασία κάρτας κυψέλης που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Συσκευασία κυψέλης που περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Φιάλη που περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία
Τηλέφωνο: +353 (0)1 761 7299

Παρασκευαστής

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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/Сími/Τηλ/Рuh:
+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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Kalydeco 25 mg κοκκία σε φακελλίσκο
Kalydeco 50 mg κοκκία σε φακελλίσκο
Kalydeco 75 mg κοκκία σε φακελλίσκο
ivacaftor

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσει το παιδί σας να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για το παιδί σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Kalydeco και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρει το παιδί σας το Kalydeco
3. Πώς να πάρει το παιδί σας το Kalydeco
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kalydeco
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kalydeco και ποια είναι η χρήση του

Το Kalydeco περιέχει τη δραστική ουσία ivacaftor. Το ivacaftor δρα στο επίπεδο του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), μιας πρωτεΐνης που σχηματίζει έναν διάυλο στην κυτταρική επιφάνεια ο οποίος επιτρέπει τη μετακίνηση σωματιδίων όπως το χλώριο εντός και εκτός του κυττάρου. Λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο *CFTR* (βλ. παρακάτω), η μετακίνηση του χλωρίου μειώνεται σε άτομα με κυστική ίνωση (ΚΙ). Το ivacaftor βοηθά ορισμένες μη φυσιολογικές πρωτεΐνες CFTR να ανοίγουν πιο συχνά για τη βελτίωση της μετακίνησης του χλωρίου εντός και εκτός του κυττάρου.

Τα κοκκία Kalydeco ενδείκνυνται για τη θεραπεία βρεφών και παιδιών ηλικίας 4 μηνών και άνω και με σωματικό βάρος 5 kg έως κάτω των 25 kg με κυστική ίνωση (ΚΙ), τα οποία έχουν μια *CFTR* μετάλλαξη *R117H* ή μία από τις ακόλουθες «gating» μεταλλάξεις στο γονίδιο *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ή *S549R*.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρει το παιδί σας το Kalydeco

Μη χορηγήσετε το Kalydeco

- σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο ivacaftor ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας πάρει το Kalydeco.

- Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας, εάν το παιδί σας έχει ηπατικά προβλήματα ή είχε στο παρελθόν. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση του παιδιού σας.
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ανθρώπους που παίρνουν το Kalydeco. Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας αμέσως εάν το παιδί σας εμφανίσει οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, που μπορεί να αποτελούν σημείο ηπατικών προβλημάτων:
 - Πόνο ή ενόχληση στην άνω δεξιά στομαχική (κοιλιακή) χώρα
 - Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών
 - Απώλεια όρεξης
 - Ναυτία ή έμετος
 - Σκούρα ούρα

Ο γιατρός του παιδιού σας θα κάνει μερικές εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο του ήπατος του παιδιού σας πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαιτέρως κατά το πρώτο έτος και ειδικά εάν οι εξετάσεις αίματος έδειξαν υψηλά ηπατικά ένζυμα στο παρελθόν.

- Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας εάν έχετε ενημερωθεί ότι το παιδί σας έχει προβλήματα με τα νεφρά του ή είχε στο παρελθόν.
- Το Kalydeco δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου.
- Έχει παρατηρηθεί ανωμαλία του φακού του οφθαλμού (καταρράκτης) χωρίς καμία επίδραση στην όραση σε ορισμένα παιδιά και εφήβους κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να πραγματοποιήσει μερικές οφθαλμολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με ivacaftor.

Παιδιά

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 μηνών καθώς δεν είναι γνωστό εάν το ivacaftor είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτά τα παιδιά.

Άλλα φάρμακα και Kalydeco

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας εάν το παιδί σας χρησιμοποιεί, έχει πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσει άλλα φάρμακα. Ορισμένα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Kalydeco ή να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παίρνει κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση του παιδιού σας ή ότι χρειάζονται επιπλέον εξετάσεις.

- **Αντιμυκητιασικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων). Σε αυτά περιλαμβάνονται η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, η ποσακοναζόλη και η βορικοναζόλη.
- **Αντιβιοτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων). Σε αυτά περιλαμβάνονται η κλαριθρομυκίνη, η ερυθρομυκίνη, η ριφαμπουτίνη, η ριφαμπικίνη και η τελιθρομυκίνη.
- **Αντιεπιληπτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών). Σε αυτά περιλαμβάνονται η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη.
- **Φυτικά φάρμακα**. Σε αυτά περιλαμβάνεται το St John's wort (Υπερικόν το διάτρητον, *Hypericum perforatum*).

- **Ανοσοκατασταλτικά** (χρησιμοποιούνται μετά από μια μεταμόσχευση οργάνου). Σε αυτά περιλαμβάνονται η κυκλοσπορίνη, το εβερόλιμους, το σιρόλιμους και το τακρόλιμους.
- **Καρδιακές γλυκοσίδες** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία κάποιων καρδιακών παθήσεων). Σε αυτά περιλαμβάνεται η διγοξίνη.
- **Αντιπηκτικά φάρμακα** (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των θρόμβων στο αίμα). Σε αυτά περιλαμβάνεται η βαρφαρίνη.
- **Φάρμακα για τον διαβήτη**. Σε αυτά περιλαμβάνονται η γλιμεπιρίδη και η γλιπιζίδη.
- **Φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης**. Σε αυτά περιλαμβάνεται η βεραπαμίλη.

Το Kalydeco με τροφή και ποτό

Να αποφεύγετε να δώσετε στο παιδί σας τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ κατά τη θεραπεία με Kalydeco καθώς αυτά μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Kalydeco αυξάνοντας την ποσότητα του ivacaftor στον οργανισμό του παιδιού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Kalydeco μπορεί να προκαλέσει ζάλη στο παιδί σας. Εάν το παιδί σας αισθάνεται ζάλη, συνιστάται το παιδί σας να μην κάνει ποδήλατο ή οτιδήποτε άλλο που χρειάζεται την πλήρη προσοχή του.

Το Kalydeco περιέχει λακτόζη και νάτριο.

Αν ο γιατρός του παιδιού σας σας ενημέρωσε ότι το παιδί σας έχει δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας πάρει αυτό το φάρμακο.

Το Kalydeco περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρει το παιδί σας το Kalydeco

Πάντοτε να δίνετε το φάρμακο αυτό στο παιδί σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του παιδιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας.

Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για το παιδί σας. Το παιδί σας πρέπει να συνεχίσει να χρησιμοποιεί όλα τα άλλα φάρμακα, εκτός εάν ο γιατρός του παιδιού σας το ενημερώσει να σταματήσει να χρησιμοποιεί το οποιοδήποτε φάρμακο.

Οι συστάσεις δοσολογίας του Kalydeco παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας για παιδιά ηλικίας 4 μηνών και άνω

Ηλικία	Βάρος	Δόση	Συνολική ημερήσια δόση
4 μηνών έως κάτω των 6 μηνών	5 kg ή άνω	Ένας φακελλίσκος Kalydeco των 25 mg κοκκίων που λαμβάνεται από στόματος κάθε 12 ώρες μαζί με τροφή που περιέχει λίπος	50 mg
6 μηνών και άνω	5 kg έως κάτω των 7 kg	Ένας φακελλίσκος Kalydeco των 25 mg κοκκίων που λαμβάνεται από στόματος κάθε 12 ώρες μαζί με τροφή που περιέχει λίπος	50 mg
	7 kg έως κάτω των 14 kg	Ένας φακελλίσκος Kalydeco των 50 mg κοκκίων που λαμβάνεται από στόματος κάθε 12 ώρες μαζί με τροφή που περιέχει λίπος	100 mg
	14 kg έως κάτω των 25 kg	Ένας φακελλίσκος Kalydeco των 75 mg κοκκίων που λαμβάνεται από στόματος κάθε 12 ώρες μαζί με τροφή που περιέχει λίπος	150 mg
	25 kg ή άνω	Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης των δισκίων Kalydeco	

Εάν το παιδί σας έχει προβλήματα με την ηπατική λειτουργία, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση του Kalydeco καθώς το ήπαρ του παιδιού σας δεν θα αποβάλλει αυτό το φάρμακο τόσο γρήγορα όσο σε παιδιά που έχουν φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

- **Μέτρια ηπατικά προβλήματα σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών και άνω:** η δόση μπορεί να μειωθεί στο ήμισυ της ενδεικνυόμενης δόσης του παραπάνω πίνακα, δηλαδή σε έναν φακελλίσκο μία φορά την ημέρα.
- **Σοβαρά ηπατικά προβλήματα σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών και άνω:** η χρήση δεν συνιστάται αλλά ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει εάν είναι κατάλληλο για το παιδί σας να χρησιμοποιεί αυτό το φάρμακο. Σε αυτή την περίπτωση η δόση (που υποδεικνύεται στον παραπάνω πίνακα) πρέπει να μειωθεί σε έναν φακελλίσκο κάθε δεύτερη ημέρα.
- **Ηπατικά προβλήματα σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 4 μηνών και 6 μηνών:** η χρήση δεν συνιστάται αλλά ο γιατρός του παιδιού σας θα αποφασίσει εάν είναι κατάλληλο για το παιδί σας να χρησιμοποιεί αυτό το φάρμακο και ποια δόση θα πρέπει να λαμβάνει.

Το Kalydeco προορίζεται για από στόματος χρήση.

Κάθε φακελλίσκος προορίζεται για μία και μόνο χρήση.

Πώς να δώσετε το Kalydeco στο παιδί σας:

- Κρατήστε τον φακελλίσκο των κοκκίων με τη διάστικτη γραμμή προς τα πάνω.
- Ανακινήστε ελαφρά τον φακελλίσκο για να συγκεντρωθεί το περιεχόμενο στο κάτω μέρος του.
- Ανοίξτε τον φακελλίσκο με σκίσιμο ή κόψιμο σε όλο το μήκος της διάστικτης γραμμής.
- Αναμείξτε όλο το περιεχόμενο ενός φακελλίσκου με 5 ml μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού. Η τροφή ή το υγρό θα πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου ή μικρότερη. Μερικά παραδείγματα μαλακών τροφών κατάλληλων για την ηλικία ή υγρών περιλαμβάνουν τους πολτούς φρούτων ή λαχανικών, το γιαούρτι, την κρέμα μήλου, το νερό, το γάλα, το μητρικό γάλα, το σκεύασμα βρεφικού γάλακτος ή το χυμό.
- Όταν αναμειχθεί, δώστε το προϊόν στο παιδί σας αμέσως. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, δώστε το εντός της επόμενης ώρας μετά την ανάμειξη. Διασφαλίστε ότι το μείγμα καταναλώνεται πλήρως και αμέσως.
- Θα πρέπει να δίνετε ένα γεύμα ή σνακ που περιέχει λίπος στο παιδί σας λίγο πριν ή αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης (μερικά παραδείγματα παρατίθενται παρακάτω).

Στα κανονικά ή πρόχειρα γεύματα που περιέχουν λίπος περιλαμβάνονται εκείνα που παρασκευάζονται με βούτυρο ή έλαια ή εκείνα που περιέχουν αυγά. Άλλες τροφές που περιέχουν λίπος είναι:

- Τυρί, πλήρες γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους γάλακτος, γιαούρτι, μητρικό γάλα, σκεύασμα μητρικού γάλακτος, σοκολάτα
- Κρέατα, λιπαρά ψάρια
- Αβοκάντο, χούμους, προϊόντα με βάση τη σόγια (τόφου)
- Ξηροί καρποί, θρεπτικές μπάρες ή ποτά που περιέχουν λίπος

Εάν το παιδί σας πάρει μεγαλύτερη δόση Kalydeco από την κανονική

Ενδέχεται το παιδί σας να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αναγράφονται στην παράγραφο 4 παρακάτω. Εάν συμβεί αυτό, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας για συμβουλή. Εάν είναι δυνατόν, έχετε μαζί σας το φάρμακο του παιδιού σας και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να δώσετε στο παιδί σας το Kalydeco

Δώστε την δόση που παραλείφθηκε εάν έχουν περάσει λιγότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που το παιδί σας παρέλειψε τη δόση. Διαφορετικά, περιμένετε έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση του παιδιού σας όπως κανονικά θα κάνατε. Μη δώσετε στο παιδί σας διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάστηκε.

Εάν σταματήσετε να δίνετε στο παιδί σας το Kalydeco

Να δίνετε το Kalydeco στο παιδί σας για όσο διάστημα σας το συστήσει ο γιατρός του παιδιού σας. Μην το σταματήσετε, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός του παιδιού σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στομαχικός (κοιλιακός) πόνος και αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα.

Πιθανές ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων

Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα είναι συχνά σε ασθενείς με ΚΙ. Τα ακόλουθα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων:

- Πόνος ή δυσφορία στο επάνω δεξιό τμήμα της στομαχικής (κοιλιακής) περιοχής
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών
- Απώλεια της όρεξης
- Ναυτία ή εμετός
- Σκούρα ούρα

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παρουσιάσει οποιαδήποτε από αυτές.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (κοινό κρυολόγημα), συμπεριλαμβανομένου πονόλαιμου και ρινικής συμφόρησης
- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Διάρροια

- Στομαχικός ή κοιλιακός πόνος
- Αλλαγές στον τύπο βακτηρίων στις βλέννες
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ενδείξεις καταπόνησης του ήπατος)
- Εξάνθημα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Συνάχι
- Πόνος στα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά
- Κουδούνισμα στα αυτιά
- Ερυθρότητα στο εσωτερικό του αυτιού
- Διαταραχή έσω αυτιού (αίσθημα ζάλης ή περιστροφής)
- Συμφόρηση των κόλπων του προσώπου/της μύτης
- Ερυθρότητα στον λαιμό
- Μάζα στον μαστό

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Συμφόρηση αυτιού
- Φλεγμονή μαστών
- Διόγκωση μαστών στους άνδρες
- Μεταβολές ή πόνος θηλών

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Ωστόσο, αυξημένα ηπατικά ένζυμα παρατηρούνται συχνότερα σε νεαρά παιδιά.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kalydeco

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, την καρτέλα και τον φακελλίσκο μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μόλις αναμειχθεί, το μείγμα έχει καταδειχθεί ότι είναι σταθερό για μία ώρα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kalydeco

Kalydeco 25 mg κοκκία σε φακελλίσκο:

Η δραστική ουσία είναι το ivacaftor. Κάθε φακελλίσκος περιέχει 25 mg ivacaftor.

Kalydeco 50 mg κοκκία σε φακελλίσκο:

Η δραστική ουσία είναι το ivacaftor. Κάθε φακελλίσκος περιέχει 50 mg ivacaftor.

Kalydeco 75 mg κοκκία σε φακελλίσκο:

Η δραστική ουσία είναι το ivacaftor. Κάθε φακελλίσκος περιέχει 75 mg ivacaftor.

Τα άλλα συστατικά είναι: διοξείδιο πυριτίου κολλοειδές άνυδρο, νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη, υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, μαννιτόλη, σουκραζόλη και λαουρυλοθειικό νάτριο (E487).

Βλ. τέλος της παραγράφου 2 - Το Kalydeco περιέχει λακτόζη και νάτριο.

Εμφάνιση του Kalydeco και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Kalydeco 25 mg κοκκία σε φακελλίσκο είναι λευκά έως υπόλευκα κοκκία.

Τα Kalydeco 50 mg κοκκία σε φακελλίσκο είναι λευκά έως υπόλευκα κοκκία.

Τα Kalydeco 75 mg κοκκία σε φακελλίσκο είναι λευκά έως υπόλευκα κοκκία.

Τα κοκκία διατίθενται σε φακελλίσκους.

- Συσκευασία 56 φακελλίσκων (περιέχει 4 ξεχωριστές καρτέλες με 14 φακελλίσκους ανά καρτέλα)

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία
Τηλέφωνο: +353 (0)1 761 7299

Παρασκευαστής

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.