

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kalydeco 75 mg pilloli miksija b'rita  
Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kalydeco 75 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' ivacaftor.

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull pillola miksija b'rita fiha 83.6 mg ta' lactose monohydrate.

Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' ivacaftor.

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull pillola miksija b'rita fiha 167.2 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Kalydeco 75 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita f'forma ta' kapsula, ta' lewn blu ċar, stampati b'"V 75" b'linka sewda fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra (12.7 mm × 6.8 mm f'forma ta' pillola modifikata).

Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita b'forma ta' kapsula, ta' lewn blu ċar, stampati b'"V 150" b'linka sewda fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra (16.5 mm × 8.4 mm f'forma modifikata ta' pillola).

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-pilloli Kalydeco huma indikati:

Bħala monoterapija għat-trattament ta' adulti, adolexxenti, u tfal li għandhom 6 snin u aktar u li jiżnu 25 kg jew aktar b'fibrozi ċistika (CF) li għandhom mutazzjoni *R117H CFTR* jew waħda mill-mutazzjonijiet gating (klassi III) li ġejjin fil-ġene tar-regolatur tal-konduktività tat-trasmembrana tal-fibrozi ċistika (*CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* jew *S549R* (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

- F'kors ikkombinat ma' pilloli tezacaftor/ivacaftor għat-trattament ta' adulti, adolexxenti, u tfal li għandhom 6 snin u aktar b'fibrozi ċistika (CF) u li jkunu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u li jkollhom waħda mill-mutazzjonijiet li ġejjin fil-

gene *CFTR*: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, u 3849+10kbC→T.

- F'kors ikkombinat ma' pilloli ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor għat-trattament ta' adulti, adolexxenti, u tfal li għandhom 6 snin jew aktar b'fibrozi ċistika (CF) li għandhom mill-inqas mutazzjoni *F508del* waħda fil-gene *CFTR* (ara sezzjoni 5.1).

#### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Kalydeco għandu jiġi preskritt biss minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' fibrozi ċistika. Jekk il-ġenotip tal-pazjent ma jkunx magħruf, metodu preċiż u vverifikat ta' genotyping għandu jitwettag qabel jinbeda t-trattament biex jikkonferma l-preżenza ta' mutazzjoni indikata fil-gene *CFTR* (ara sezzjoni 4.1). Il-faži tal-varjant poly-T identifikata bil-mutazzjoni *R117H* għandha tiġi stabbilita skont ir-rakkomandazzjonijiet kliniċi lokali.

#### Pożoloġija

Adulti, adolexxenti, u tfal li jkollhom 6 snin jew aktar għandhom jinghataw doża skont Tabella 1.

**Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ**

	Filghodu	Filghaxija
<b>Monoterapija b'ivacaftor</b>		
6 snin jew aktar, ≥25 kg	Pillola waħda ta' ivacaftor ta' 150 mg	Pillola waħda ta' ivacaftor ta' 150 mg
<b>Ivacaftor flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor</b>		
6 snin sa < 12-il sena, < 30 kg	Pillola waħda ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Pillola waħda ta' ivacaftor ta' 75 mg
6 snin sa < 12-il sena, ≥ 30 kg	Pillola waħda ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Pillola waħda ta' ivacaftor ta' 150 mg
12-il sena jew aktar	Pillola waħda ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Pillola waħda ta' ivacaftor ta' 150 mg
<b>Ivacaftor flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
6 snin sa < 12-il sena, < 30 kg	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Pillola waħda ta' ivacaftor ta' 75 mg
6 snin sa < 12-il sena, ≥ 30 kg	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Pillola waħda ta' ivacaftor ta' 150 mg
12-il sena jew aktar	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor jew 100 mg	Pillola waħda ta' ivacaftor ta' 150 mg

Id-doża ta' filghodu u ta' filghaxija għandha tittiehed bejn wiehed u ieħor f'intervall ta' 12-il siegħa ma' ikel li fih ix-xaħam (ara l-Metodu ta' kif għandu jinghata).

#### Meta wiehed jinsa jieħu doża

Jekk ikunu għaddew 6 sigħat jew inqas minn 6 sigħat minn meta tkun inqabżet id-doża ta' filghodu jew ta' filghaxija, il-pazjent għandu jinghata l-parir biex jeħodha kemm jista' jkun malajr u mbagħad jieħu d-doża li jmiss fil-hin skedat tas-soltu. Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat mill-hin li fih is-soltu tittiehed id-doża, il-pazjent għandu jinghata l-parir biex jistenna sal-hin tad-doża skedata li jkun imiss.

Il-pazjenti li qed jirċievu Kalydeco f'kors ta' kombinazzjoni għandhom jiġu avżati biex ma jiddux aktar minn doża waħda ta' kwalunkwe wiehed mill-prodotti mediċinali fl-istess hin.

*L-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A*

Meta jinghata flimkien ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A, jew bhala monoterapija jew f'kors ikkombinat ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, id-doża għandha tiġi mnaqqsa (ara Tabella 2 għad-doża rakkomandata). L-intervalli tad-dożaġġ għandhom jinbidlu skont irrispons kliniku u t-tollerabilità. (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

**Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal użu konkomitanti ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A**

	<b>Inibituri moderati ta' CYP3A</b>	<b>Inibituri qawwija ta' CYP3A</b>
<b>Ivacaftor bhala monoterapija</b>		
6 snin jew aktar, ≥ 25 kg	Pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg darba kuljum filgħodu  L-ebda doża filgħaxija.	Pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg li tittiehed filgħodu darbtejn fil-gimgha, bejn wiehed u iehor 3 sa 4 ijiem 'il bogħod minn xulxin.  L-ebda doża filgħaxija.
<b>Ivacaftor f'kors ikkombinat ma' tezacaftor/ivacaftor</b>		
6 snin sa < 12-il sena, < 30 kg	Alternata kull filgħodu: - pillola waħda ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg fl-ewwel ġurnata - pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg il-ġurnata ta' wara. Kompli alternata l-pilloli kuljum.  L-ebda doża filgħaxija.	Pillola waħda ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg darbtejn fil-gimgha, bejn wiehed u iehor 3 sa 4 ijiem 'il bogħod minn xulxin.  L-ebda doża filgħaxija.
6 snin sa < 12-il sena, ≥ 30 kg	Alternata kull filgħodu: - pillola waħda ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum fl-ewwel ġurnata. - pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg il-ġurnata ta' wara Kompli alternata kuljum.  L-ebda doża filgħaxija.	Pillola waħda ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darbtejn fil-gimgha, bejn wiehed u iehor 3 sa 4 ijiem 'il bogħod minn xulxin.  L-ebda doża filgħaxija.
12-il sena jew aktar	Alternata kull filgħodu: - pillola waħda ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg fl-ewwel jum - pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg fil-jum li jmiss Kompli alternata l-pilloli kuljum.  L-ebda doża filgħaxija.	Pillola waħda filgħodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darbtejn fil-gimgha, bejn wiehed u iehor 3 sa 4 ijiem 'il bogħod minn xulxin.  L-ebda doża filgħaxija.
<b>Ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
6 snin sa < 12-il sena, < 30 kg	Alternata kull filgħodu: - żewġ pilloli ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg fl-ewwel jum - pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg fil-jum li jmiss Kompli alternata l-pilloli kuljum.  L-ebda doża filgħaxija.	Żewġ pilloli filgħodu ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg darbtejn fil-gimgha, bejn wiehed u iehor 3 sa 4 ijiem 'il bogħod minn xulxin.  L-ebda doża filgħaxija.

	<b>Inibituri moderati ta' CYP3A</b>	<b>Inibituri qawwija ta' CYP3A</b>
6 snin sa < 12-il sena, ≥ 30 kg	Alterna kull filgħodu: - żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg fl-ewwel jum - pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg fil-jum li jmiss Kompli alterna l-pilloli kuljum.  L-ebda doża filgħaxija.	Żewġ pilloli filgħodu ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg darbtejn fil-ġimgħa, bejn wiehed u iehor 3 sa 4 ijiem 'il bogħod minn xulxin.  L-ebda doża filgħaxija.
12-il sena jew aktar	Alterna kull filgħodu: - żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg fl-ewwel jum - pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg fil-jum li jmiss Kompli alterna l-pilloli kuljum.  L-ebda doża filgħaxija.	Żewġ pilloli filgħodu ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg darbtejn fil-ġimgħa, bejn wiehed u iehor 3 sa 4 ijiem 'il bogħod minn xulxin.  L-ebda doża filgħaxija.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Hemm dejta limitata ħafna disponibbli għal pazjenti anzjani ttrattati b'ivacaftor (mogħti bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża speċifiku għal din il-popolazzjoni tal-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment ħafif jew moderat tal-kliwi. Il-kawtela hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina inqas minn jew ugwali għal 30 mL/min) jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal ivacaftor bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat f'pazjenti li għandhom indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A).

Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B), id-doża ta' ivacaftor bħala monoterapija għandha tkun imnaqqa għal 150 mg darba kuljum.

Għal pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C), id-doża ta' ivacaftor bħala monoterapija għandha titnaqqas għal 150 mg gurnata iva u gurnata le jew inqas ta' spiss.

Għall-użu bħala doża ta' filgħaxija f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ara Tabella 3 għar-rakkomandazzjonijiet dwar il-kors tad-dożaġġ.

**Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ghal pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever**

	<b>Moderat (Child-Pugh Klassi B)</b>	<b>Sever (Child-Pugh Klassi C)</b>
<b>Ivacaftor bhala monoterapija</b>		
6 snin jew aktar, ≥ 25 kg	Pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg darba kuljum  L-ebda doża filghaxija.	L-użu mhux rakkomandat hliet jekk il-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu r-riskji.  Jekk jintuża: pillola waħda filghodu ta' ivacaftor 150 mg ġurnata iva u ġurnata le jew inqas ta' spiss.  L-intervall bejn id-dożaġġi għandu jiġi modifikat skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità.  L-ebda doża filghaxija.
<b>Ivacaftor f'kors ikkombinat ma' tezacaftor/ivacaftor</b>		
6 snin sa < 12-il sena, < 30 kg	Pillola waħda ta' filghodu ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg darba kuljum.  L-ebda doża filghaxija.	L-użu mhux rakkomandat hliet jekk il-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu r-riskji.  Jekk jintuża: pillola waħda ta' filghodu ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg darba kuljum jew inqas ta' spiss.  L-intervall bejn id-dożaġġi għandu jiġi modifikat skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità.  L-ebda doża filghaxija.
6 snin sa < 12-il sena, ≥ 30 kg	Pillola waħda ta' filghodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum.  L-ebda doża filghaxija.	L-użu mhux rakkomandat hliet jekk il-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu r-riskji.  Jekk jintuża: pillola waħda ta' filghodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum jew inqas ta' spiss.  L-intervall bejn id-dożaġġi għandu jiġi modifikat skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità.  L-ebda doża filghaxija.
12-il sena jew aktar	Pillola waħda filghodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum.  L-ebda doża filghaxija.	L-użu mhux rakkomandat hliet jekk il-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu r-riskji.  Jekk jintuża: pillola waħda filghodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg ġurnata iva u ġurnata le jew inqas ta' spiss.  L-intervall bejn id-dożaġġi għandu jiġi modifikat skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità.  L-ebda doża filghaxija.

	<b>Moderat (Child-Pugh Klassi B)</b>	<b>Sever (Child-Pugh Klassi C)</b>
<b>Ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
6 snin sa < 12-il sena, < 30 kg	L-użu mhux rakkomandat. L-użu għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar u l-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu lir-riskji.  Jekk jintużaw: alterna kuljum bejn żewġ pilloli ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg u pillola waħda ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg.  L-ebda doża filgħaxija.	M'għandux jintuża.
6 snin sa < 12-il sena, ≥ 30 kg	L-użu mhux rakkomandat. L-użu għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar u l-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu lir-riskji.  Jekk jintużaw: alterna kuljum bejn żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg u pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg.  L-ebda doża filgħaxija.	M'għandux jintuża.
12-il sena jew aktar	L-użu mhux rakkomandat. L-użu għandu jiġi rakkomandat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar u l-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu lir-riskji.*  Jekk jintużaw: alterna kuljum bejn żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg u pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg.  L-ebda doża filgħaxija.	M'għandux jintuża.*

\* Ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ivacaftor fit-tfal li jkollhom inqas minn 4 xhur bħala monoterapija, ivacaftor flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor fi tfal li jkollhom inqas minn 6 snin jew flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor fi tfal li jkollhom inqas minn 6 snin ma' gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Hemm *data* limitata disponibbli għal pazjenti li jkollhom inqas minn 6 snin, b' mutazzjoni *R117H* fil-gene *CFTR*. *Data* disponibbli f' pazjenti li jkollhom 6 snin jew aktar hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu l-pilloli sħaħ. Il-pilloli m'għandhomx jintmagħdu, jitfarrku jew jitkissru qabel ma jinbelgħu għax m'hemm l-ebda dejta klinika li hija disponibbli attwalment li tappoġġja metodi oħra ta' għoti.

Il-pilloli ivacaftor għandhom jittieħdu flimkien ma' ikel li jkun fih ix-xaħam.

Ikel jew xorb li fih il-grejpfrut għandu jiġi evitat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.5).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Pazjenti biss b'CF li kellhom mutazzjoni gating *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* (klassi III), mutazzjoni *G970R* jew *R117H* f'mill-inqas allele wieħed tal-gene *CFTR* ġew inklużi fi studji 1, 2, 5 u 6 (ara sezzjoni 5.1).

Fi studju 5, erba' pazjenti bil-mutazzjoni *G970R* ġew inklużi. Fi tlieta minn erba' pazjenti, il-bidla fil-chloride test tal-għaraq kienet ta' <5 mmol/L u dan il-grupp ma weriex titjib klinikament rilevanti f'FEV<sub>1</sub> wara 8 ġimghat ta' trattament. L-effikaċja klinika f'pazjenti bil-mutazzjoni *G970R* tal-gene *CFTR* ma setgħetx tiġi stabbilita (ara sezzjoni 5.1).

Riżultati dwar l-effikaċja minn studju ta' fażi 2 f'pazjenti b'CF li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* ma wrew l-ebda differenza statistikament sinifikanti f'FEV<sub>1</sub> fuq perjodu ta' 16-il ġimgha ta' trattament b'ivacaftor meta mqabbel ma' placebo (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, l-użu ta' monoterapija ta' ivacaftor f'dawn il-pazjenti mhuwiex rakkomandat.

Intweriet inqas evidenza ta' effett pożittiv ta' ivacaftor għal pazjenti b'mutazzjoni *R117H-7T* assoċjata ma' mard inqas sever fi studju 6 (ara sezzjoni 5.1).

Ivacaftor f'kors ta' kombinazzjoni ma' tezacaftor/ivacaftor m'għandux ikun preskritt lil pazjenti b'CF li jkunu eterozigotiċi għall-mutazzjoni ta' *F508del* u jkollhom it-tieni mutazzjoni ta' *CFTR* li mhix imniżżla f'sezzjoni 4.1.

### Żidiet fit-transaminases u korriment epatiku

F'pazjent b'ċirrozi u bi pressjoni għolja portali, ġiet irrappurtata insuffiċjenza tal-fwied li twassal għal trapjant waqt li kien qed jieħu ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Uża b'kawtela f'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat li kien diġà hemm minn qabel (eż., ċirrozi, pressjoni għolja portali) u uża biss jekk il-benefiċċji huma mistennija li jegħlbu r-riskji. Jekk jintużaw f'dawn il-pazjenti, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib wara li tinbeda l-kura (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Żidiet moderati fil-livelli ta' transaminase (*alanine transaminase [ALT]* jew *aspartate transaminase [AST]*) huma komuni f'persuni b'CF. Kienu osservati żidiet fil-livelli ta' transaminases f'xi pazjenti trtrattati b'ivacaftor bħala monoterapija u f'korsijiet ikkombinati ta' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. F'pazjenti li jkunu qed jieħdu ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, dawn iż-żidiet xi kultant kienu assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubin totali fl-istess waqt. Għalhekk, l-evalwazzjonijiet ta' transaminases (ALT u AST) u l-bilirubin totali huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel ma jinbeda ivacaftor, kull 3 xhur matul l-ewwel sena tat-trattament u kull sena wara dak il-perjodu. Għall-pazjenti kollha bi storja medika ta' mard tal-fwied jew żidiet fil-livell ta' transaminases, monitoraġġ aktar frekwenti ta' testijiet tal-



funzjoni tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat. Fil-każ ta' żidiet sinifikanti fit-transaminases (eż., pazjenti b'ALT jew AST ta' >5 darbiet tal-ogħla limitu tan-normal (ULN, *upper limit of normal*); jew ALT jew AST ta' >3 darbiet tal-ULN b'bilirubina ta' >2 darbiet aktar mill-ULN), id-dożaġġ għandu jitwaqqaf u t-testijiet tal-laboratorju għandhom ikunu segwiti mill-qrib sakemm jissolvew l-anormalitajiet. Wara li ż-żidiet fit-transaminases ikunu għaddew, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-gdid tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.2, 4.8 u 5.2).

#### Indeboliment tal-fwied

L-użu ta' ivacaftor, jew bhala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor, mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied hlief jekk il-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu r-riskji. Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied m'għandhomx jiġu ttrattati b'ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. (ara Tabella 3 u sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, l-użu ta' ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor mhux rakkomandat. It-trattament għandu jiġi kkunsidrat biss biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar u l-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu lir-riskji. Jekk jintuża, għandu jintuża b'kawtela b'doża mnaqqsa (ara Tabella 3 u sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

#### Indeboliment tal-kliewi

Il-kawtela hi rakkomandata waqt l-użu ta' ivacaftor, jew bhala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

#### Pazjenti wara trapjant tal-organi

Ivacaftor, jew bhala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, ma ġiex studjat f'pazjenti b'CF li kellhom trapjant tal-organi. Għalhekk, l-użu f'pazjenti trapjantati mhuwiex rakkomandat. Ara sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet ma' ciclosporin jew tacrolimus.

#### Avvenimenti ta' raxx

L-inċidenza ta' avvenimenti tar-raxx b'ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor kienet oġġla fin-nisa milli fl-irġiel, b'mod partikolari fin-nisa li kienu qed jieħdu kontraċettivi ormonali. L-irwol tal-kontraċettivi ormonali fl-okkorrenza ta' raxx ma jistax jiġi eskluż. Għal pazjenti li qed jieħdu l-kontraċettivi ormonali li jiżviluppaw raxx, għandu jiġi kkunsidrat li jiġi interrott it-trattament b'ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor u kontraċettivi ormonali. Wara li jgħaddi r-raxx, għandu jiġi kkunsidrat jekk hux xieraq li jerga' jitkompla ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor mingħajr il-kontraċettivi ormonali. Jekk ma jergax jitfaċċa r-raxx, għandu jiġi kkunsidrat li jitkomplew il-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.8).

#### Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

##### *Indutturi ta' CYP3A*

L-esponiment għal ivacaftor huwa mnaqqas b'mod sinifikanti u l-esponimenti għal elexacaftor u tezacaftor huma mistennija li jonqsu mill-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A, u dan potenzjalment jirriżulta fit-telf tal-effikaċja ta' ivacaftor; għalhekk, l-għoti flimkien ta' ivacaftor (bhala monoterapija jew f'kors ta' kombinazzjoni ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) ma' indutturi qawwija ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

### *Inibituri ta' CYP3A*

L-esponiment għal ivacaftor, tezacaftor u elexacaftor jiżdied meta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A. Id-doża ta' ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ta' kombinazzjoni ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) trid tiġi aġġustata meta jintuża fl-istess hin ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A (ara Tabella 2 u sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

### Popolazzjoni pedjatrika

Każijiet ta' opaċitajiet mhux kongenitali fil-lenti/katarreni mingħajr impatt fuq il-vista ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'ivacaftor u f'korsijiet li fihom ivacaftor. Għalkemm fatturi oħrajn ta' riskju kienu preżenti f'xi każijiet (bhall-użu ta' kortikosteroidi u esponiment għar-radjażzjoni), riskju possibbli attribwibbli għat-trattament b'ivacaftor ma jistax jiġi eskluż. Eżamijiet oftalmoloġiċi fil-linja bażi u ta' follow-up huma rakkomandati f'pazjenti pedjatriċi li jkunu qed jibdeu it-trattament b'ivacaftor, jew bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (ara sezzjoni 5.3).

### Kontenut ta' lactose

Kalydeco fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

### Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ivacaftor hu substrat ta' CYP3A4 u CYP3A5. Hu inibitur dgħajjed ta' CYP3A u P-gp u inibitur potenzjali ta' CYP2C9. Studji *in vitro* wrew li ivacaftor mhuwiex substrat ta' P-gp.

### Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' ivacaftor

#### *Indutturi ta' CYP3A*

L-għoti flimkien ta' ivacaftor ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A, naqqas l-esponiment għal ivacaftor (AUC) b'89% u naqqas hydroxymethyl ivacaftor (M1) bi grad inqas minn ivacaftor. L-għoti flimkien ta' ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) ma' indutturi qawwija ta' CYP3A bħal rifampicin, rifabutin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin u St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat meta ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) jintuża flimkien ma' indutturi moderati jew dgħajfa ta' CYP3A.

#### *Inibituri ta' CYP3A*

Ivacaftor hu substrat sensitiv ta' CYP3A. L-għoti flimkien ma' ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, zied l-esponiment għal ivacaftor (imkejje bħala żona taħt il-kurva [AUC]) bi 8.5 darbiet u zied M1 bi grad inqas minn ivacaftor. Tnaqqis fid-doża ta' ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) hu rakkomandat għall-għoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A, bħal ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin u clarithromycin (ara Tabella 2 u sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-ġhoti flimkien ma' fluconazole, inibitur moderat ta' CYP3A, żied l-esponiment għal ivacaftor bi 3 darbiet u żied M1 bi grad inqas minn ivacaftor. Tnaqqis fid-doża ta' ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri moderati ta' CYP3A fl-istess ħin, bħal fluconazole, erythromycin u verapamil (ara Tabella 2 u sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-ġhoti flimkien ta' ivacaftor ma' meraq tal-grejpfrut, li fih wieħed jew iktar komponenti li jinibixxu moderatament lil CYP3A, jista' jżid l-esponiment għal ivacaftor. Ikel jew xorb li fih il-grejpfrut għandu jiġi evitat matul it-trattament b'ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, ara sezzjoni 4.2).

#### *Il-potenzjal li ivacaftor ikollu interazzjoni ma' trasportaturi*

Studji *in vitro* wrew li ivacaftor mhuwiex substrat ta' OATP1B1 jew OATP1B3. Ivacaftor u l-metaboliti tiegħu huma substrati ta' BCRP *in vitro*. Minħabba l-permeabbiltà intrinsika għolja tiegħu u l-probabbiltà baxxa li jiġi eliminat intatt, l-ġhoti flimkien ma' inibituri ta' BCRP mhuwiex mistenni li jibdel l-esponiment ta' ivacaftor u M1-IVA, filwaqt li kwalunkwe bidliet potenzjali fl-esponimenti għal M6-IVA mhumiex mistennija li jkunu klinikament rilevanti.

#### *Ciprofloxacin*

L-ġhoti flimkien ta' ciprofloxacin ma' ivacaftor ma' affettwax l-esponiment ta' ivacaftor. L-ebda aġġustment fid-doża mhu meħtieġ meta ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) jingħata flimkien ma' ciprofloxacin.

#### Prodotti mediċinali affettwati minn ivacaftor

L-ġhoti ta' ivacaftor jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' CYP2C9, u/jew P-gp, u/jew CYP3A li jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u l-avvenimenti avversi tagħhom.

#### *Substrati ta' CYP2C9*

Ivacaftor jista' jinibixxi CYP2C9. Għalhekk, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, international normalised ratio) waqt l-ġhoti flimkien ta' warfarin ma' ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Prodotti mediċinali oħra li għalihom jista' jżid l-esponiment jinkludu glimepiride u glipizide; dawn il-prodotti mediċinali għandhom jintużaw b'kawtela.

#### *Digoxin u substrati oħra ta' P-gp*

L-ġhoti flimkien ma' digoxin, substrat sensitiv ta' P-gp, żied l-esponiment għal digoxin b'1.3 darbiet, u dan hu konsistenti mal-inibizzjoni dgħajfa ta' P-gp minn ivacaftor. L-ġhoti ta' ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' P-gp, u dan jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom. Meta jintuża fl-istess ħin ma' digoxin jew substrati oħra ta' P-gp b'indici terapewtiku dejjaq, bħal ciclosporin, everolimus, sirolimus jew tacrolimus, dan għandu jsir b'kawtela u għandu jkun hemm monitoraġġ xieraq.

#### *Substrati ta' CYP3A*

L-ġhoti flimkien (orali) ma' midazolam, substrat sensitiv għal CYP3A, żied l-esponiment għal midazolam b'1.5 darbiet, u dan hu konsistenti ma' inibizzjoni dgħajfa ta' CYP3A minn ivacaftor. L-ebda aġġustament fid-doża ta' substrati ta' CYP3A bħal midazolam, alprazolam, diazepam jew

triazolam, mhu meħtieġ meta dawn jingħataw flimkien ma' ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor).

### *Kontraċettivi ormonali*

Ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) ġie studjat ma' kontraċettiv orali li fih oestrogen/progesterone u nstab li ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq l-esponimenti tal-kontraċettiv orali. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża tal-kontraċettivi orali mhu meħtieġ.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Għal ivacaftor m'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu fin-nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti ta' tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala preferibbli li ma jintużax ivacaftor matul it-tqala.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk ivacaftor u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' ivacaftor fil-ħalib ta' firien nisa li kienu qed ireddgħu. Għaldaqstant, ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. Għandha tittiehed deċizjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'ivacaftor, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' ivacaftor fuq il-fertilità fil-bnedmin. Ivacaftor kellu effett fuq il-fertilità fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ivacaftor għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ivacaftor jista' jikkawża sturdament (ara sezzjoni 4.8) u, għalhekk, pazjenti li jkollhom sturdament għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużaw magni sakemm is-sintomi jbattu.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni li kellhom pazjenti fl-età ta' 6 snin jew iktar li rċivew ivacaftor huma wġiġh ta' ras (23.9%), uġiġh orofaringeali (22.0%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (22.0%), kongestjoni nażali (20.2%), uġiġh addominali (15.6%), nażofaringite (14.7%), dijarea (12.8%), sturdament (9.2%), raxx (12.8%) u batterji fl-isputum (12.8%). Żidiet fit-transaminases seħhew fi 12.8% tal-pazjenti trattati b'ivacaftor kontra 11.5% tal-pazjenti trattati bil-plaċebo.

F'pazjenti li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin, l-iktar reazzjonijiet avversi komuni kienu kongestjoni nażali (26.5%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (23.5%), żidiet fit-transaminases (14.7%), raxx (11.8%), u batterji fl-isputum (11.8%).

Reazzjonijiet avversi serji f'pazjenti li rċivew ivacaftor kienu jinkludu wġiġh addominali u židiet fit-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'monoterapija b'ivacaftor f'provi kliniċi (studji kkontrollati bi placebo u mhux ikkontrollati) li fihom it-tul tal-esponiment għal ivacaftor ivarja minn 16-il ġimġha sa 144 ġimġha. Reazzjonijiet avversi addizzjonali osservati b'ivacaftor f'kors ikkombinat ma' tezacaftor/ivacaftor u/jew f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor huma wkoll pprovduti f'Tabella 4. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hi definita kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'sekwenza ta' severità dejjem tonqos.

**Tabella 4. Reazzjonijiet avversi**

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	komuni ħafna
	Nazofaringite	komuni ħafna
	Influwenza <sup>†</sup>	komuni
	Rinite	komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija <sup>†</sup>	komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	komuni ħafna
	Sturdament	komuni ħafna
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Uġiġh fil-widnejn	komuni
	Skonfort fil-widnejn	komuni
	Žanżin fil-widnejn	komuni
	Iperemija tal-membrana timpanika	komuni
	Disturb vestibulari	komuni
	Kongestjoni fil-widnejn	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġiġh orofaringeali	komuni ħafna
	Kongestjoni nażali	komuni ħafna
	Tehid anormali tan-nifs <sup>†</sup>	komuni
	Rinorrea <sup>†</sup>	komuni
	Kongestjoni tas-sinus	komuni
	Eritema tal-faringi	komuni
	Tharħir <sup>†</sup>	komuni
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġh addominali	komuni ħafna
	Dijarea	komuni ħafna
	Uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome <sup>†</sup>	komuni
	Gass <sup>†</sup>	komuni
	Dardir <sup>*</sup>	komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Židiet fit-transaminases	komuni ħafna
	Žieda fl-alanine aminotransferase <sup>†</sup>	komuni
	Žieda fl-aspartate aminotransferase <sup>†</sup>	komuni
	Korriment tal-fwied <sup>^</sup>	mhux magħruf
	Elevazzjonijiet tal-bilirubin totali <sup>^</sup>	mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx	komuni ħafna
	Akne <sup>†</sup>	komuni
	Prurite <sup>†</sup>	komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Massa fis-sider	komuni
	Infjammazzjoni fis-sider	mhux komuni
	Ġinekomastija	mhux komuni
	Disturb fil-beżżula	mhux komuni
	Ugħiħ fil-beżżula	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Batterji fl-isputum	komuni hafna
	Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm <sup>†</sup>	komuni
	Żieda fil-pressjoni tad-demm <sup>†</sup>	mhux komuni

\* Ir-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi rrapportati mill-istudji kliniċi b'ivacaftor flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor.

<sup>†</sup> Ir-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi rrapportati mill-istudji kliniċi b'ivacaftor flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

<sup>^</sup> Korrimment tal-fwied (żidiet fl-ALT u l-AST u l-bilirubin totali) irrappurtat mid-dejta ta' wara t-tqeghid fis-suq b'ivacaftor flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Dan kien jinkludi anke insuffiċjenza tal-fwied li twassal għal trapjant f'pazjenti li kellhom ċirrozi jew pressjoni għolja portali preċedentement. Il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Żidiet fil-livell ta' transaminases*

Matul l-istudji ikkontrollati bi placebo 1 u 2, li damu 48 ġimgħa fuq ivacaftor bħala monoterapija f'pazjenti li kellhom 6 snin u aktar, l-inciċenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' >8, >5 jew >3 × ULN kienet ta' 3.7%, 3.7% u 8.3% f'pazjenti ttrattati b'ivacaftor u 1.0%, 1.9% u 8.7% f'pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament. Żewġ pazjenti, wiehed fuq placebo u wiehed fuq ivacaftor, waqqfu t-ttrattament b'mod permanenti minhabba livelli għoljin ta' transaminases, kull wiehed >8 × ULN. L-ebda pazjenti ttrattati b'ivacaftor ma kellhom żieda fil-livell ta' transaminases ta' >3 × ULN assoċjati ma' livell għoli ta' bilirubina totali ta' >1.5 × ULN. F'pazjenti ttrattati b'ivacaftor, il-biċċa l-kbira taż-żidiet fil-livelli ta' transaminases sa 5 × ULN fiequ mingħajr interruzzjoni fit-ttrattament. Id-dożagġ ta' ivacaftor ġie interrott fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'żidiet fil-livelli ta' transaminases ta' >5 × ULN. Fil-każijiet kollha fejn id-dożagġ ġie interrott minhabba livelli għoljin ta' transaminases u sussegwentement tkompla, id-dożagġ ta' ivacaftor seta' jitkompla b'suċċess (ara sezzjoni 4.4).

Matul l-istudji ta' fażi 3 ikkontrollati bil-placebo (sa 24 ġimgħa) b'tezacaftor/ivacaftor, l-inciċenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) > 8, > 5, jew > 3 × ULN kienet ta' 0.2%, 1.0%, u 3.4% f'pazjenti ttrattati b'tezacaftor/ivacaftor, u 0.4%, 1.0%, u 3.4% f'pazjenti ttrattati bil-placebo. Pazjent wiehed (0.2%) fuq terapija u 2 pazjenti (0.4%) fuq il-placebo waqqfu t-ttrattament għal żieda fil-livell ta' transaminases b'mod permanenti. L-ebda pazjenti ttrattati b'tezacaftor/ivacaftor ma kellhom żieda fil-livell ta' transaminases ta' > 3 × ULN assoċjata ma' żieda fil-livell ta' bilirubina totali ta' > 2 × ULN.

Matul l-istudju ta' fażi 3, ikkontrollat bil-placebo li dam 24 ġimgħa b'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, dawn il-figuri kienu 1.5%, 2.5%, u 7.9% fil-pazjenti ttrattati b'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor u 1.0%, 1.5%, u 5.5% fil-pazjenti ttrattati bil-placebo. L-inciċenza ta' reazzjonijiet avversi ta' żidiet fil-livell ta' transaminases kienet ta' 10.9% b'ivacaftor f'kors ikkombinat f'pazjenti ttrattati b'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor u 4.0% f'pazjenti ttrattati bil-placebo. Ġew irrappurtati każijiet ta' twaqqif tat-ttrattament wara t-tqeghid fis-suq minhabba żieda fil-livelli tat-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

### *Avvenimenti ta' raxx*

L-avvenimenti ta' raxx, generalment ħfief sa moderati fis-severità, ġew osservati wkoll bl-użu ta' ivacaftor f'kors ikkombinat flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor u seħħew aktar ta' spiss

f'pazjenti nisa li ġew ttrattati (16.3%) u f'dawk li kienu qed jieħdu l-kontraċettivi ormonali (20.5%). Ara sezzjoni 4.4.

#### *Żieda fil-creatine phosphokinase*

Židiet ġeneralment temporanji u asintomatiċi fil-creatine phosphokinase kienu osservati f'pazjenti ttrattati b'ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, li ma wasslux għal twaqqif tat-ttrattament.

#### *Żieda fil-pressjoni tad-demem*

Ġiet osservata żieda fil-pressjoni tad-demem sistolika u dijastolika medja mil-linja bażi ta' 3.5 mmHg u 1.9 mmHg, rispettivament f'pazjenti ttrattati b'ivacaftor f'kors kkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Id-dejta dwar is-sigurtà ta' ivacaftor bħala monoterapija ġiet evalwata f'6 pazjenti li kellhom minn 4 xhur sa inqas minn 6 xhur, fi 11-il pazjent li kellhom bejn 6 xhur sa inqas minn 12-il xahar, f'19-il pazjent li kellhom bejn 12-il xahar sa inqas minn 24 xahar, f'34 pazjent li kellhom bejn sentejn sa inqas minn 6 snin, 61 pazjent li kellhom bejn 6 sa inqas minn 12-il sena, u 94 pazjent li kellhom bejn 12 sa inqas minn 18-il sena.

Il-profil tas-sigurtà ta' ivacaftor (bħala monoterapija jew f'kors kkombinat) hu ġeneralment konsistenti fost pazjenti pedjatriċi u huwa wkoll konsistenti ma' pazjenti adulti.

L-inċidenza ta' židiet fil-livell ta' transaminases (ALT jew AST) osservata fi studji 2, 5 u 6 (pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena), studju 7 (pazjenti li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin), u studju 8 (pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 24 xahar) huma deskritti f'Tabella 5. Fi studji kkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza ta' židiet fil-livell ta' transaminases kienet simili bejn it-ttrattament b'ivacaftor (15.0%) u dak bil-plaċebo (14.6%). Iż-żidiet massimi fl-LFT kienu ġeneralment oghla f'pazjenti pedjatriċi milli f'pazjenti aktar anzjani. Fil-popolazzjonijiet kollha, iż-żidiet massimi fl-LFT marru lura għal-livelli tal-linja bażi wara l-interruzzjoni, u fi kważi l-każijiet kollha fejn id-dożaġġ ġie interrott minhabba livell għoli ta' transaminases u sussegwentement tkompla, id-dożaġġ ta' ivacaftor seta' jitkompla mingħajr problemi (ara sezzjoni 4.4). Każijiet sugġestivi ta' sfida mill-ġdid pożittiva ġew osservati. Fi studju 7 ivacaftor twaqqaf b'mod permanenti f'pazjent wieħed. Fi studju 8, l-ebda pazjenti ma kellhom židiet fil-livelli ta' bilirubina totali jew waqqfu t-ttrattament b'ivacaftor minhabba židiet fil-livell ta' transaminases fl-ebda koort ta' età (ara sezzjoni 4.4 għall-immaniġġjar ta' židiet fil-livell ta' transaminases).

**Tabella 5: Iż-żidiet fil-livelli ta' transaminases f'pazjenti li kellhom minn 4 xhur sa < 12-il sena ttrattati b'ivacaftor bħala monoterapija**

	<b>n</b>	<b>% ta' Pazjenti &gt; 3 × ULN</b>	<b>% ta' Pazjenti &gt; 5 × ULN</b>	<b>% ta' Pazjenti &gt; 8 × ULN</b>
6 sa < 12-il sena	40	15.0% (6)	2.5% (1)	2.5% (1)
2 sa < 6 snin	34	14.7% (5)	14.7% (5)	14.7% (5)
12 sa < 24 xahar	18	27.8% (5)	11.1% (2)	11.1% (2)
6 sa < 12 xahar	11	9.1% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
4 sa < 6 xhur	6	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### 4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'ivacaftor. It-trattament ta' doża eċċessiva jikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu monitoraġġ tas-sinjali vitali, testijiet tal-funzjoni tal-fwied u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

### 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

#### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tas-sistema respiratorja, Kodiċi ATC: R07AX02

##### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ivacaftor hu potenzjatur tal-proteina CFTR, i.e. *in vitro* ivacaftor iżid is-CFTR channel gating biex itejjeb it-trasport tal-chloride f' mutazzjonijiet gating speċifikati (kif elenkati f' sezzjoni 4.1) bi probabbiltà mnaqqsa ta' channel miftuħ meta mqabbla ma' CFTR normali. Ivacaftor saħħaħ ukoll il-probabbiltà ta' channel miftuħ ta' R117H-CFTR, li għandha kemm probabbiltà ta' channel miftuħ baxxa (gating) kif ukoll amplitudine tal-kurrent taċ-channel (konduzzanza) imnaqqsa. Il-mutazzjoni G970R tikkawża difett fl-isplicing li jirriżulta fi ftit li xejn jew l-ebda proteina CFTR fis-superfiċe taċ-ċellula li jista' jispjega r-riżultati osservati f' individwi b' din il-mutazzjoni fi studju 5 (ara Effetti farmakodinamiċi u Effikaċja klinika u sigurtà).

Risponsi *in vitro* li ġew osservati f' esperimenti waħidhom bl-użu ta' channel patch clamp fejn jintużaw membrani minn ċelluli tal-ġrieden li jesprimu forom mutanti ta' CFTR, mhux neċessarjament jikkorrispondu għal rispons farmakodinamiku *in vivo* (eż., chloride fl-għaraq) jew benefiċċju kliniku. Il-mekkaniżmu eżatt li jwassal biex ivacaftor isaħħaħ l-attività gating ta' forom normali u xi forom mutanti ta' CFTR f' din is-sistema, ma ġiex spjegat kompletament.

##### Effetti farmakodinamiċi

###### *Ivacaftor bħala monoterapija*

Fi studji 1 u 2 f' pazjenti bil-mutazzjoni G551D f' allele wieħed tal-ġene CFTR, ivacaftor wassal għal tnaqqis mgħaġġel (15-il jum), sostanzjali (il-medja tal-bidla fil-chloride fl-għaraq mil-linja bażi sa ġimgha 24 kienet ta' -48 mmol/L [95% CI -51, -45] u -54 mmol/L [95% CI -62, -47], rispettivament), u tnaqqis sostnut (sa 48 ġimgha) fil-koncentrazzjoni ta' chloride fl-għaraq.

Fi studju 5, parti 1 f' pazjenti li kellhom mutazzjoni non-G551D gating fil-ġene CFTR, it-trattament b'ivacaftor wassal għal bidla mgħaġġla (15-il jum) u bidla medja sostanzjali mil-linja bażi tal-chloride fl-għaraq ta' -49 mmol/L (95% CI -57, -41) sa 8 ġimghat ta' trattament. Madankollu, f' pazjenti bil-mutazzjoni G970R-CFTR, il-medja (SD) tal-bidla assoluta tal-chloride fl-għaraq f' ġimgha 8 kienet ta' -6.25 (6.55) mmol/L. Riżultati simili għal parti 1 ġew osservati f' parti 2 tal-istudju. Fil-viżta follow-up wara 4 ġimghat (4 ġimghat wara li d-dożaġġ b'ivacaftor intemm), il-valuri medji ta' chloride fl-għaraq għal kull grupp, kellhom andamenti għal-livelli ta' qabel it-trattament.

Fi studju 6 li sar fuq pazjenti li kellhom 6 snin jew aktar, b'CF li kellhom mutazzjoni R117H fil-ġene CFTR, id-differenza fit-trattament fil-medja tal-bidla fil-chloride fl-għaraq mil-linja bażi wara 24 ġimgha ta' trattament kienet ta' -24 mmol/L (95% CI -28, -20). F' analiżijiet tas-sottogruppi skont l-età, id-differenza fit-trattament kienet ta' -21.87 mmol/L (95% CI: -26.46, -17.28) f' pazjenti li kellhom 18-il sena jew aktar, u -27.63 mmol/L (95% CI: -37.16, -18.10) f' pazjenti li kellhom bejn 6-11-il sena. Żewġ pazjenti li kellhom bejn 12 sa 17-il sena ġew irregistrati f' dan l-istudju.



### *Ivacaftor f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor*

F'pazjenti omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*, id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor u placebo fil-bidla assoluta medja minn linja bażi fi chloride tal-għaraq sa ġimgħa 24 kienet -10.1 mmol/L (95% CI: -11.4, -8.8).

F'pazjenti eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni oħra assoċjata ma' attività ta' *CFTR* residwali, id-differenza fit-trattament fil-bidla assoluta medja mil-linja bażi fi chloride tal-għaraq sa ġimgħa 8 kienet -9.5 mmol/L (95% CI: -11.7, -7.3) bejn tezacaftor/ivacaftor u placebo, u -4.5 mmol/L (95% CI: -6.7, -2.3) bejn ivacaftor u placebo.

F'pazjenti li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena li kienu omożigotiċi jew eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni sekondarja marbuta mal-attività residwa ta' *CFTR*, il-medja fil-grupp tal-bidla assoluta tal-chloride fl-għaraq mil-linja bażi f' ġimgħa 8 kienet -12.3 mmol/L (95% CI: -15.3, -9.3) fil-grupp ta' tezacaftor/ivacaftor.

### *Ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

F'pazjenti b' mutazzjoni *F508del* fuq allel wieħed u mutazzjoni fuq it-tieni allel li tbassar jew l-ebda produzzjoni ta' proteina *CFTR* jew proteina *CFTR* li ma tittrasportax il-chloride u li ma turix rispons għal ivacaftor u tezacaftor/ivacaftor (mutazzjoni ta' funzjoni minimali) *in vitro*, id-differenza fit-trattament b' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor meta mqabbla mal-placebo għall-bidla assoluta medja fil-chloride fl-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kienet ta' -41.8 mmol/L (95% CI: -44.4, -39.3).

F'pazjenti omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*, id-differenza fit-trattament b' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor meta mqabbla ma' tezacaftor/ivacaftor għall-bidla assoluta medja fil-chloride fl-għaraq mil-linja bażi f' ġimgħa 4 kienet -45.1 mmol/L (95% CI: -50.1, -40.1,  $P < 0.0001$ ).

F'pazjenti eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni fuq it-tieni allel b' difett fil-gating jew attività ta' *CFTR* residwa, id-differenza fit-trattament b' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll (il-grupp ta' monoterapija b' ivacaftor flimkien mal-grupp b' tezacaftor/ivacaftor) għall-bidla assoluta medja fil-chloride fl-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 8 kienet ta' -23.1 mmol/L (95% CI: -26.1, -20.1).

F'pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena, li huma omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minimali, il-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi (n=62) sa ġimgħa 24 (n=60) kienet -60.9 mmol/L (95% CI: -63.7, -58.2)\*. Il-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 12 (n=59) kienet -58.6 mmol/L (95% CI: -61.1, -56.1).

\* Mhux il-parteciċipanti kollha inkluzi fl-analiżijiet kellhom *data* disponibbli għall-visti ta' segwitu, speċjalment minn ġimgħa 16 'il quddiem. Il-kapaċità li tingabar *data* f' ġimgħa 24 giet imfikkla mill-pandemija tal-COVID-19. Id-*data* ta' ġimgħa 12 kienet affettwata inqas mill-pandemija.

### Effikaċja klinika u sigurtà

#### *Ivacaftor bħala monoterapija*

#### Studi 1 u 2: studji f'pazjenti b'CF b' mutazzjonijiet gating *G551D*

L-effikaċja ta' ivacaftor giet evalwata f' żewġ studji ta' fażi 3 li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo, multiċentriċi, ta' pazjenti klinikament stabbli b'CF li kellhom il-mutazzjoni *G551D* fil-gene *CFTR* fuq mill-inqas allele wieħed u li kellhom  $FEV_1 \geq 40\%$  ta' dak imbassar.

Pazjenti fiż-żewġ studji ntgħażlu b' mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 150 mg ta' ivacaftor jew placebo kull 12-il siegħa ma' ikel li jkun fih ix-xaħam għal 48 ġimgħa flimkien mat-

terapiji tagħhom preskritti għal CF (eż., tobramycin, dornase alfa). L-użu ta' sodium chloride ipertoniku li jingibed man-nifs ma kienx permess.

Studju 1 evalwa 161 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar: 122 (75.8%) pazjent kellhom il-mutazzjoni *F508del* fit-tieni allele. Fil-bidu tal-istudju, il-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo użaw xi prodotti mediċinali fi frekwenza oghla milli fil-grupp ta' ivacaftor. Dawn il-prodotti mediċinali kienu jinkludu dornase alfa (73.1% kontra 65.1%), salbutamol (53.8% kontra 42.2%), tobramycin (44.9% kontra 33.7%) u salmeterol/fluticasone (41.0% kontra 27.7%). Fil-linja bażi, il-medja tal-FEV<sub>1</sub> imbassar kienet ta' 63.6% (medda: 31.6% sa 98.2%) u l-età medja kienet ta' 26 sena (medda: 12 sa 53 sena).

Studju 2 evalwa 52 pazjent li kellhom minn 6 sa 11-il sena meta sar l-iscreening; medja (SD) tal-piż tal-ġisem kienet ta' 30.9 (8.63) kg; 42 (80.8%) pazjent kellhom il-mutazzjoni *F508del* fit-tieni allele. Fil-linja bażi, il-medja tal-FEV<sub>1</sub> imbassar kienet ta' 84.2% (medda: 44.0% sa 133.8%) u l-età medja kienet ta' 9 snin (medda: 6 sa 12-il sena); 8 (30.8%) pazjenti fil-grupp tal-plaċebo u 4 (15.4%) pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor kellhom FEV<sub>1</sub> inqas minn 70% ta' dak imbassar fil-linja bażi.

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja fiż-żewġ studji kien il-bidla assoluta medja mil-linja bażi f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar sa 24 ġimġha ta' trattament.

Id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor u plaċebo għall-bidla assoluta medja (95% CI) f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar mil-linja bażi sa ġimġha 24 kienet ta' 10.6 punti perċentwali (8.6; 12.6) fi studju 1 u 12.5 punti perċentwali (6.6; 18.3) fi studju 2. Id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor u plaċebo għall-bidla relattiva medja (95% CI) f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar mil-linja bażi sa ġimġha 24 kienet ta' 17.1% (13.9, 20.2) fi studju 1 u 15.8% (8.4, 23.2) fi studju 2. Il-bidla medja mil-linja bażi sa ġimġha 24 f'FEV<sub>1</sub> (L) kienet ta' 0.37 L fil-grupp ta' ivacaftor u 0.01 L fil-grupp tal-plaċebo fi studju 1 u 0.30 L fil-grupp ta' ivacaftor u 0.07 L fil-grupp tal-plaċebo fi studju 2. Fiż-żewġ studji, it-titjib f'FEV<sub>1</sub> kien mgħaġġel fil-bidu (jum 15) u baqa' sostnut sa 48 ġimġha.

Id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor u plaċebo għall-bidla assoluta medja (95% CI) f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar mil-linja bażi sa ġimġha 24 f'pazjenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena fi studju 1 kienet ta' 11.9 punti perċentwali (5.9; 17.9). Id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor u plaċebo għall-bidla assoluta medja (95% CI) f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar mil-linja bażi sa ġimġha 24 f'pazjenti b'FEV<sub>1</sub> imbassar ta' aktar minn 90% fi studju 2 kienet ta' 6.9 punti perċentwali (-3.8; 17.6).

Ir-riżultati għal punti aħharin sekondarji klinikament rilevanti qed jintwerew f'Tabella 6.

**Tabella 6: L-effett ta' ivacaftor fuq punti ahharin tal-effikaċja ohrajn fi studji 1 u 2**

Punt ahhari	Studju 1		Studju 2	
	Differenza fit-trattament <sup>a</sup> (95% CI)	valur <i>P</i>	Differenza fit-trattament <sup>a</sup> (95% CI)	valur <i>P</i>
<b>Bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-punteġġ tad-dominju respiratorju CFQ-R<sup>b</sup> (punti)<sup>c</sup></b>				
Sa ġimġha 24	8.1 (4.7, 11.4)	< 0.0001	6.1 (-1.4, 13.5)	0.1092
Sa ġimġha 48	8.6 (5.3, 11.9)	< 0.0001	5.1 (-1.6, 11.8)	0.1354
<b>Riskju relattiv ta' aggravament pulmonari</b>				
Sa ġimġha 24	0.40 <sup>d</sup>	0.0016	NA	NA
Sa ġimġha 48	0.46 <sup>d</sup>	0.0012	NA	NA
<b>Bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem (kg)</b>				
F'ġimġha 24	2.8 (1.8, 3.7)	< 0.0001	1.9 (0.9, 2.9)	0.0004
F'ġimġha 48	2.7 (1.3, 4.1)	0.0001	2.8 (1.3, 4.2)	0.0002
<b>Bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
F'ġimġha 24	0.94 (0.62, 1.26)	< 0.0001	0.81 (0.34, 1.28)	0.0008
F'ġimġha 48	0.93 (0.48, 1.38)	< 0.0001	1.09 (0.51, 1.67)	0.0003
<b>Bidla medja mil-linja bażi f'punteġġi z</b>				
Punteġġ z piż-ġhal-età f'ġimġha 48 <sup>e</sup>	0.33 (0.04, 0.62)	0.0260	0.39 (0.24, 0.53)	< 0.0001
Punteġġ z BMI-ġhal-età f'ġimġha 48 <sup>e</sup>	0.33 (0.002, 0.65)	0.0490	0.45 (0.26, 0.65)	< 0.0001

CI: intervall ta' kunfidenza; NA: mhux analizzat minhabba inċidenza baxxa ta' avvenimenti

<sup>a</sup> Differenza fit-trattament = effett ta' ivacaftor – effett ta' placebo

<sup>b</sup> CFQ-R: Kwestjonarju dwar il-Fibrozi Ċistika - Rivedut, kejl speċifiku għall-marda tal-kwalità tal-hajja assoċjata mas-saħħa, użat għal CF.

<sup>c</sup> Dejta minn Studju 1 ingabret minn CFQ-R għal adulti/adolessenti u CFQ-R għal tfal minn 12 sa 13-il sena; dejta minn Studju 2 inkisbet minn CFQ-R għal tfal minn 6 sa 11-il sena.

<sup>d</sup> Proporzjon ta' periklu għall-ewwel aggravament pulmonari

<sup>e</sup> F'individwi ta' taħt 1-20 sena (charts tat-tkabbir CDC)

#### Studju 5: studju f'pazjenti b'CF b'mutazzjonijiet non-G551D gating

Studju 5 kien studju ta' fażi 3, li kien fih żewġ partijiet, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, crossover (parti 1) segwit minn perjodu open-label ta' estensjoni li dam 16-il ġimġha (parti 2) biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ivacaftor f'pazjenti b'CF li kellhom 6 snin u aktar, li kellhom mutazzjoni *G970R* jew non-*G551D* gating fil-gene *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* jew *G1349D*).

F'parti 1, il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 150 mg ta' ivacaftor jew placebo kull 12-il siegħa ma' ikel li kien fih ix-xaham, għal 8 ġimġhat, flimkien mat-terapiji tagħhom preskritti għal CF, u nqalbu għat-trattament l-iehor għat-tieni 8 ġimġhat wara l-perjodu washout ta' 4 sa 8 ġimġhat. L-użu ta' saline ipertoniku li jingibed man-nifs ma kienx permess. F'parti 2, il-pazjenti kollha rievew ivacaftor kif indikat f'parti 1 għal 16-il ġimġha addizzjonali. It-tul ta' trattament kontinwu b'ivacaftor kien ta' 24 ġimġha għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-parti 1 ta' sekwenza ta' trattament bi placebo/ivacaftor u 16-il ġimġha għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-parti 1 ta' sekwenza ta' trattament b'ivacaftor/placebo.

Disgħa u tletin pazjent (età medja ta' 23 sena) b'linja bażi ta' FEV<sub>1</sub> ≥ 40% ta' dak imbassar (medja ta' FEV<sub>1</sub> 78% imbassra [medda: 43% sa 119%]) ġew irregistrati. Tnejn u sittin fil-mija (24/39) minnhom

kellhom il-mutazzjoni *F508del-CFTR* fit-tieni allele. Total ta' 36 pazjent komplew f'parti 2 (18 kull sekwenza ta' trattament).

F'parti 1 ta' studju 5, il-medja f'perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar fil-linja bażi f'pazjenti ttrattati bi placebo kienet ta' 79.3%, filwaqt li f'pazjenti ttrattati b'ivacaftor, dan il-valur kien ta' 76.4%. Il-medja globali tal-valur wara l-linja bażi kienet ta' 76.0% u 83.7%, rispettivament. Il-medja tal-bidla assoluta mil-linja bażi sa ġimgħa 8 f'perċentwali ta'  $FEV_1$  imbassar (punt aħhari tal-effikaċja primarja) kien ta' 7.5% fil-perjodu ta' ivacaftor u ta' -3.2% fil-perjodu tal-placebo. Id-differenza osservata fit-trattament (95% CI) bejn ivacaftor u l-placebo kienet ta' 10.7 % (7.3, 14.1) ( $P < 0.0001$ ).

L-effett ta' ivacaftor fil-popolazzjoni globali ta' studju 5 (li jinkludi l-bidla assoluta tal-punti aħharin sekondarji f'BMI wara 8 ġimgħat ta' trattament u l-bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R wara 8 ġimgħat ta' trattament) u skont il-mutazzjoni individwali (bidla assoluta tal-chloride fl-għaraq u f'perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar f'ġimgħa 8) qed jintwera f'Tabella 7. Ibbażat fuq ir-risponsi kliniċi (perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar) u farmakodinamiċi (chloride fl-għaraq) għal ivacaftor, l-effikaċja f'pazjenti bil-mutazzjoni *G970R* ma setgħetx tiġi stabbilita.

**Tabella 7. L-effett ta' ivacaftor għal varjabbli ta' effikaċja fil-popolazzjoni globali u għal mutazzjonijiet *CFTR* speċifiċi**

<b>Bidla assoluta f'perċentwali ta' <math>FEV_1</math> imbassar</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>CFQ- R Punteġġ ta' dominju respiratorju (punti)</b>
<b>Sa ġimgħa 8</b>	<b>F'ġimgħa 8</b>	<b>Sa ġimgħa 8</b>
Il-pazjenti kollha (N=39) Riżultati murija bħala bidla medja (95% CI) mil-linja bażi ta' pazjenti ttrattati b'ivacaftor vs. placebo:		
10.7 (7.3, 14.1)	0.66 (0.34, 0.99)	9.6 (4.5, 14.7)
<b>Pazjenti miġbura taht tipi ta' mutazzjoni (n)</b> Ir-riżultati murija bħala bidla medja (minima, massima) mil-linja bażi għal pazjenti ttrattati b'ivacaftor f'ġimgħa 8 <sup>*</sup> :		
<b>Mutazzjoni (n)</b>	<b>Bidla assoluta tal-chloride fl-għaraq (mmol/L)</b>	<b>Bidla assoluta f'perċentwali ta' <math>FEV_1</math> imbassar (punti perċentwali)</b>
	<b>F'ġimgħa 8</b>	<b>F'ġimgħa 8</b>
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 <sup>††</sup> (-71, -54)	5 (-3, 13)

\* L-ittestjar statistiku ma twettaqx minhabba n-numru żgħir ta' mutazzjonijiet individwali.

<sup>†</sup> Jirrifletti r-riżultati mill-pazjent wieċed bil-mutazzjoni *G551S* b'dejta mill-punt ta' żmien ta' 8 ġimgħat.

<sup>††</sup> n=3 għall-analiżi tal-bidla assoluta fil-chloride fl-għaraq.

<sup>#</sup> Tikkawża difett fl-isplicing li jirriżulta fi f'tit li xejn jew l-ebda proteina CFTR fis-superfiċe taċ-ċellula.

F'parti 2 ta' studju 5, il-medja (SD) ta' bidla assoluta f'perċentwali ta'  $FEV_1$  imbassar wara 16-il ġimgħa (pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għas-sekwenza ta' trattament b'ivacaftor/placebo f'parti 1) ta' trattament kontinwu b'ivacaftor kienet ta' 10.4% (13.2%). Fil-viżta follow-up, 4 ġimgħat wara li d-dożaġġ b'ivacaftor kien spicċa, il-medja (SD) ta' bidla assoluta f'perċentwali ta'  $FEV_1$  imbassar minn parti 2 ġimgħa 16 kienet ta' -5.9% (9.4%). Għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għas-sekwenza ta' trattament bi placebo/ivacaftor f'parti 1, kien hemm bidla medja (SD) addizzjonali ta' 3.3% (9.3%) f'perċentwali ta'  $FEV_1$  imbassar wara s-16-il ġimgħa addizzjonali ta' trattament b'ivacaftor. Fil-viżta follow-up, 4 ġimgħat wara li d-dożaġġ b'ivacaftor kien intemm, il-medja (SD) ta' bidla assoluta f'perċentwali ta'  $FEV_1$  imbassar minn parti 2 ġimgħa 16 kienet ta' -7.4% (5.5%).

### Studju 3: studju f'pazjenti b'CF bil-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

Studju 3 (parti A) kien studju ta' fazi 2, li dam 16-il gimgha, li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali fi proporzjoni ta' 4:1, double-blind, ikkontrollat bi placebo, tat-tip grupp parallel, li sar dwar ivacaftor (150 mg kull 12-il siegħa) f'140 pazjent b'CF li kellhom 12-il sena u aktar, li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR u li kellhom FEV<sub>1</sub> ≥40% ta' dak imbassar.

Il-bidla assoluta medja mil-linja bażi sa gimgha 16 f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar (punt aħħari tal-effikaċja primarja) kienet ta' 1.5 punti perċentwali fil-grupp ta' ivacaftor u -0.2 punti perċentwali fil-grupp tal-placebo. Id-differenza stmata fit-trattament għal ivacaftor kontra l-placebo kienet ta' 1.7 punti perċentwali (95% CI -0.6, 4.1); din id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti (P=0.15).

### Studju 4: Studju ta' estensjoni open-label

Fi Studju 4, pazjenti li lestew it-trattament fi studji 1 u 2 bil-placebo nqalbu għal ivacaftor, filwaqt li pazjenti fuq ivacaftor komplew jirċevuh għal minimu ta' 96 gimgha, i.e., it-tul tat-trattament b'ivacaftor kien mill-inqas 96 gimgha għal pazjenti fil-grupp tal-placebo/ivacaftor u mill-inqas 144 gimgha għal pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor.

Mija u erbgha u erbghin (144) pazjent minn studju 1 nqalbu fi studju 4, 67 fil-grupp tal-placebo/ivacaftor u 77 fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor. Tmienja u erbghin (48) pazjent minn studju 2 nqalbu fi studju 4, 22 fil-grupp tal-placebo/ivacaftor u 26 fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor.

Tabella 8 turi r-riżultati tal-medja (SD) tal-bidla assoluta f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar għaż-żewġ gruppi ta' pazjenti. Għal pazjenti fil-grupp tal-placebo/ivacaftor, il-linja bażi f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar hi dik ta' studju 4, filwaqt għal pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor, il-valur fil-linja bażi hu dak ta' studji 1 u 2.

**Tabella 8. L-effett ta' ivacaftor fuq il-perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar fi studju 4**

Studju oriġinali u grupp ta' trattament	Tul ta' żmien ta' trattament b'ivacaftor (gimghat)	Bidla assoluta mil-linja bażi f'perċentwali tal-FEV <sub>1</sub> imbassar (punti perċentwali)	
		N	Medja (SD)
<b>Studju 1</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9.4 (8.3)
	144	72	9.4 (10.8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1.2 (7.8) <sup>†</sup>
	96	55	9.5 (11.2)
<b>Studju 2</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10.2 (15.7)
	144	25	10.3 (12.4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0.6 (10.1) <sup>†</sup>
	96	21	10.5 (11.5)

\* It-trattament ngħata waqt studju ta' fazi 3, blinded, ikkontrollat, li dam 48 gimgha.

<sup>†</sup> Bidla mil-linja bażi ta' studju li sar fil-passat wara 48 gimgha ta' trattament bi placebo.

Meta l-medja (SD) tal-bidla assoluta f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar titqabbel mil-linja bażi ta' studju 4 għall-pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor (n=72) li nqalbu minn studju 1, il-medja (SD) ta' bidla assoluta f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar kienet ta' 0.0% (9.05), filwaqt li għall-pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor (n=25) li nqalbu minn studju 2, din il-figura kienet ta' 0.6% (9.1). Dan juri li l-pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor żammew it-titjib osservat f'gimgha 48 tal-istudju

inizjali (jum 0 sa ġimgħa 48) fil-perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar sa ġimgħa 144. Ma kien hemm l-ebda titjib addizzjonali fi studju 4 (ġimgħa 48 sa ġimgħa 144).

Għall-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo/ivacaftor minn studju 1, ir-rata annwalizzata ta' aggravamenti pulmonari kienet oghla fl-istudju inizjali meta l-pazjenti kienu fuq il-plaċebo (1.34 avvenimenti/sena) milli matul l-istudju 4 sussegwenti meta l-pazjenti qalbu għal ivacaftor (0.48 avvenimenti/sena minn jum 1 sa ġimgħa 48, u 0.67 avvenimenti/sena minn ġimgħat 48 sa 96). Għall-pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor minn studju 1, ir-rata annwalizzata ta' aggravamenti pulmonari kienet ta' 0.57 avvenimenti/sena minn jum 1 sa ġimgħa 48 meta l-pazjenti kienu fuq ivacaftor. Meta qalbu għal studju 4, ir-rata annwalizzata ta' aggravamenti pulmonari kienet ta' 0.91 avvenimenti/sena minn jum 1 sa ġimgħa 48 u 0.77 avvenimenti/sena minn ġimgħat 48 sa 96.

Għall-pazjenti li qalbu għal studju 2, in-numru tal-avvenimenti kien, globalment, baxx.

#### Studju 6: studju f'pazjenti pedjatriċi b'CF b'mutazzjoni R117H fil-gene CFTR

Studju 6 evalwa 69 pazjent li kellhom 6 snin jew aktar; 53 (76.8%) pazjent kellhom il-mutazzjoni *F508del* fit-tieni allele. Il-varjant kkonfermat ta' *R117H* poly-T kien *5T* fi 38 pazjent u *7T* f'16-il pazjent. Fil-linja bażi, il-medja tal-FEV<sub>1</sub> imbassar kienet ta' 73% (medda: 32.5% sa 105.5%) u l-età medja kienet ta' 31 sena (medda: 6 sa 68 sena). Il-bidla assoluta medja mil-linja bażi sa ġimgħa 24 fil-perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar (punt aħhari tal-effikaċja primarja) kienet ta' 2.57 punti perċentwali fil-grupp ta' ivacaftor u 0.46 punti perċentwali fil-grupp tal-plaċebo. Id-differenza stmata fit-trattament għal ivacaftor kontra l-plaċebo kienet ta' 2.1 punti perċentwali (95% CI -1.1, 5.4).

Analizi ta' sottogrupp ipplanata minn qabel twettqet f'pazjenti li kellhom 18-il sena u aktar (26 pazjent fuq plaċebo u 24 fuq ivacaftor). It-trattament b'ivacaftor irriżultat f'bidla assoluta medja fil-perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar sa ġimgħa 24 ta' 4.5 punti perċentwali fil-grupp ta' ivacaftor kontra -0.46 punti perċentwali fil-grupp tal-plaċebo. Id-differenza stmata fit-trattament għal ivacaftor kontra l-plaċebo kienet ta' 5.0 punti perċentwali (95% CI 1.1, 8.8).

F'analizi ta' sottogrupp f'pazjenti b'varjant ġenetiku ta' *R117H-5T* ikkonfermat, id-differenza fil-bidla assoluta medja mil-linja bażi sa ġimgħa 24 f'perċentwali ta' FEV<sub>1</sub> imbassar bejn ivacaftor u l-plaċebo kienet ta' 5.3% (95% CI 1.3, 9.3). F'pazjenti b'varjant ġenetiku ta' *R117H-7T* ikkonfermat id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor u l-plaċebo kienet ta' 0.2% (95% CI -8.1, 8.5).

Għal varjabbli tal-effikaċja sekondarji, ma ġew osservati l-ebda differenzi fit-trattament għal ivacaftor meta mqabbel ma' plaċebo fil-bidla assoluta mil-linja bażi fil-BMI f'ġimgħa 24 jew fiż-żmien sakemm sehh l-ewwel aggravament pulmonari. Id-differenzi fit-trattament ġew osservati fil-bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju CFQ-R waqt ġimgħa 24 (id-differenza fit-trattament ta' ivacaftor meta mqabbel ma' plaċebo kienet ta' 8.4 [95% CI 2.2, 14.6] punti u għall-bidla medja mil-linja bażi fil-chloride fl-għaraq (ara Effetti farmakodinamiċi).

#### *Ivacaftor f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ivacaftor f'kors ikkombinat ma' tezacaftor/ivacaftor f'pazjenti b'CF li kellhom 12-il sena jew aktar ġew ivvalutati f'żewġ studji kliniċi; studju li dam 24 ġimgħa, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo b'504 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar, li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni ta' *F508del*; u studju crossover, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo u b'ivacaftor fuq żewġ (2) perjodi, 3 trattamenti, 8 ġimgħat b'244 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar li kienu eterozigotiċi għall-mutazzjoni ta' *F508del* u t-tieni mutazzjoni assoċjata mal-attività residwali ta' CFTR. Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul tal-kors ta' kombinazzjoni kienet ukoll evalwata fiż-żewġ popolazzjonijiet tal-pazjenti fi studju ta' estensjoni fit-tul, rollover, open-label li dam 96 ġimgħa. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal tezacaftor/ivacaftor għal informazzjoni addizzjonali.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor f'pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar ġew murija fi tliet studji ta' fazi 3, double-blind, fejn il-pazjenti ntgħażlu

b'mod każwali, wiehed minnhom kien ikkontrollat bil-placebo (il-pazjenti kienu eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni b'funzjoni minima fuq it-tieni allel, n = 403) u l-iehor kien ikkontrollat b'mod attiv (il-pazjenti kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*, N = 107, jew eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni gating jew ta' attività ta' CFTR residwa fuq it-tieni allel, n = 258) li damu 24, 4, u 8 ġimġhat, rispettivament. Pazjenti mill-istudji kollha kienu eliġibbli biex jidhlu fi studji open-label, rollover li damu 96 ġimġha. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor għal informazzjoni addizzjonali.

### Popolazzjoni pedjatrika

#### *Ivacaftor f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor*

L-effikaċja u s-sigurtà f'pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena (età medja ta' 8.6 snin) ġew evalwati fi prova ta' fażi 3 double-blind li damet 8 ġimġhat, b'67 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon 4:1 għal ivacaftor f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew għal grupp blinding. Tnejn u erbgħin pazjenti kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* (F/F) u 12 kienu eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni sekondarja marbuta mal-attivata residwa ta' CFTR (F/RF). Il-pazjenti kienu eliġibbli li jidhlu fi studju open-label, rollover, li dam 96 ġimġha. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal tezacaftor/ivacaftor għal informazzjoni addizzjonali.

#### *Ivacaftor f'kors ikkombinat ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

Il-farmakokinetika, l-effikaċja, u s-sigurtà f'pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena (età medja fil-linja bażi ta' 9.3 snin) li huma omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minimali kienu evalwati fi studju open-label ta' 24 ġimġha b'66 pazjent. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor għal *data* addizzjonali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Kalydeco f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'fibrozi ċistika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' ivacaftor hi simili bejn voluntiera adulti b'saħħithom u pazjenti b'CF.

Wara l-għoti mill-ħalq ta' dozi waħidhom ta' 150 mg lil voluntiera b'saħħithom wara li kienu kielu, il-medja ( $\pm$ SD) għall-AUC u s- $C_{max}$  kienu ta' 10600 (5260) ng\*hr/mL u 768 (233) ng/mL, rispettivament. Wara dożaġġ kull 12-il siegħa, il-koncentrazzjonijiet ta' ivacaftor fil-plażma fl-istat fiss intlaħqu sa jiem 3 sa 5, bi proporzjon ta' akkumulazzjoni li jvarja minn 2.2 sa 2.9.

### Assorbiment

Wara l-għoti ta' dozi multipli orali ta' ivacaftor, l-esponiment għal ivacaftor ġeneralment żdied ma' doża minn 25 mg kull 12-il siegħa sa 450 mg kull 12-il siegħa. Meta jingħata ma' ikel li fih ix-xaħam, l-esponiment ta' ivacaftor żdied b'madwar minn 2.5 sa 4 darbiet. Meta jingħata flimkien ma' tezacaftor u elexacaftor, iż-żieda fl-AUC kienet simili (bejn wiehed u iehor 3 darbiet u 2.5-4 darbiet aktar rispettivament). Għalhekk, ivacaftor, mogħti bhala monoterapija jew f'kors ta' kombinazzjoni ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor għandu jingħata ma' ikel li jkun fih ix-xaħam. Il-medjan (medda) tat- $t_{max}$  hu ta' madwar 4.0 (3.0; 6.0) sigħat wara li wiehed ikun kiel.

Il-granijiet ta' ivacaftor (qratas ta'  $2 \times 75$  mg) kellhom bijodisponibilità bhall-pillola ta' 150 mg meta nġhataw ma' ikel li kien fih ix-xaħam lil individwi adulti b'saħħithom. Il-proporzjon medju tal-geometric least-squares (90% CI) għall-granijiet meta mqabbla mal-pilloli kien ta' 0.951 (0.839, 1.08) għal  $AUC_{0-\infty}$  u 0.918 (0.750, 1.12) għal  $C_{max}$ . L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' ivacaftor hu simili għaż-żewġ formulazzjonijiet, i.e., pilloli u granijiet.

## Distribuzzjoni

Ivacaftor jehel b'rata ta' madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament ma' alpha 1-acid glycoprotein u mal-albumina. Ivacaftor ma jehilx maċ-ċelluli ħomor tad-demem tal-bniedem. Wara l-ghoti mill-halq ta' ivacaftor 150 mg kull 12-il siegħa għal 7 ijiem f'voluntiera b'saħħithom wara li kielu, il-medja ( $\pm$ SD) għal volum apparenti ta' distribuzzjoni kienet ta' 353 (122) L.

## Bijotrasformazzjoni

Ivacaftor jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li ivacaftor jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A. M1 u M6 huma ż-żewġ metaboliti maġġuri ta' ivacaftor fil-bnedmin. M1 għandu madwar wiehed minn sitta tal-potenza ta' ivacaftor u hu kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M6 għandu inqas minn wiehed minn kull ħamsin tal-potenza ta' ivacaftor u mhux ikkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv.

L-effett tal-ġenotip eterożigotiku CYP3A4\*22 fuq l-esponiment għal ivacaftor, tezacaftor, u elexacaftor huwa konsistenti mal-effett tal-ghoti flimkien ta' inibitur dgħajjed ta' CYP3A4, li mhux klinikament rilevanti. L-ebda aġġustament fid-doża ta' ivacaftor, tezacaftor, jew elexacaftor ma kien meħtieġ necessarju. L-effett fil-pazjenti bil-ġenotip omożigotiku CYP3A4\*22 huwa mistenni li jkun aktar b'saħħtu. Madankollu, m'hemm l-ebda *data* disponibbli għal dawn il-pazjenti.

## Eliminazzjoni

Wara l-ghoti mill-halq f'voluntiera b'saħħithom, il-maġġoranza ta' ivacaftor (87.8%) giet eliminata fl-ippurgar wara konverżjoni metabolika. Il-metaboliti maġġuri M1 u M6 kienu jammontaw għal madwar 65% tad-doża totali eliminata bi 22% bħala M1 u 43% bħala M6. Kien hemm tneħħija negligibbli fl-awrina ta' ivacaftor bħala l-kompost prinċipali mhux mibdul. Il-half-life terminali apparenti kienet ta' madwar 12-il siegħa wara doża waħda wara li l-persuna kienet kielek. It-tneħħija apparenti (CL/F) ta' ivacaftor kienet simili għal individwi b'saħħithom u pazjenti b'CF. Il-medja ( $\pm$ SD) CL/F għal doża waħda ta' 150 mg kienet ta' 17.3 (8.4) L/siegħa f'individwi b'saħħithom.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' ivacaftor hi ġeneralment lineari fir-rigward tal-ħin jew doża li tvarja minn 25 mg sa 250 mg.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Indeboliment tal-fwied*

Wara doża waħda ta' 150 mg ta' ivacaftor, persuni adulti b'indeboliment moderat fil-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh Klassi B, punteġġ 7 sa 9) kellhom  $C_{max}$  ta' ivacaftor simili (medja [ $\pm$  SD] ta' 735 [331] ng/mL), iżda kellhom żieda ta' madwar id-doppju fl-AUC<sub>0-∞</sub> ta' ivacaftor (medja [ $\pm$  SD] ta' 16800 [6140] ng\*hr/mL) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom li tqabblu skont id-demografija. Simulazzjonijiet għat-tbassir tal-esponiment fl-istat fiss ta' ivacaftor urew li bit-tnaqqis tad-dożagġ minn 150 mg q12h għal 150 mg darba kuljum, adulti b'indeboliment moderat tal-fwied se jkollhom valuri komparabbli ta'  $C_{min}$  fl-istat fiss bħal daww miksuba b'doża ta' 150 mg q12h f'adulti mingħajr indeboliment tal-fwied.

F'individwi b'indeboliment moderat tal-funzjoni epatika (Child-Pugh Klassi B, punteġġ 7 sa 9), l-AUC ta' ivacaftor żdiedet bejn wiehed u iehor b'50% wara doži multipli għal 10 ijiem ta' tezacaftor u ivacaftor jew ta' ivacaftor, tezacaftor u elexacaftor.

L-impatt ta' indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C, punteġġ 10 sa 15) fuq il-farmakokinetika ivacaftor bħala monoterapija jew f'kors ta' kombinazzjoni ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ma ġewx studjati. Il-kobor taż-żieda fl-esponiment f'dawn il-



pazjenti mhux magħruf iżda hu mistenni li jkun oġġla milli dak osservat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied.

Għal gwida dwar l-użu xieraq u l-modifika fid-doża ara Tabella 3 f'sezzjoni 4.2.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi b'ivacaftor f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, jew bħala monoterapija jew f'kors ikkombinat flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Fi studju farmakokinetiku fil-bnedmin fuq monoterapija b'ivacaftor, kien hemm eliminazzjoni minima ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu fl-awrina (6.6% biss tar-radjuattività totali giet irkuprata fl-awrina). Kien hemm tneħħija negligibbli fl-awrina ta' ivacaftor bħala l-kompost prinċipali mhux mibdul (inqas minn 0.01% wara doża orali ta' 500 mg waħidha).

L-ebda aġġustamenti mhuma rakkomandati għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi. Il-kawtela hi rakkomandata meta ivacaftor jingħata jew bħala monoterapija jew flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor lil pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina inqas minn jew ugwali għal 30 mL/min) jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### *Razza*

Ir-razza ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' ivacaftor f'pazjenti bojod (n=379) u mhux bojod (n=29) abbażi ta' analiżi tal-PK fil-popolazzjoni.

#### *Sess tal-persuna*

Il-parametri farmakokinetiċi ta' ivacaftor, jew bħala monoterapija jew flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, huma simili fl-irġiel u n-nisa.

#### *Anzjani*

Provi kliniċi ta' ivacaftor bħala monoterapija, jew f'kors ikkombinat b'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ma kinux jinkludu numri suffiċjenti ta' pazjenti li kellhom 65 sena jew iktar biex jiġi stabbilit jekk il-parametri farmakokinetiċi huma simili jew le għal dawk f'adulti iżgħar.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' ivacaftor flimkien ma' tezacaftor fil-pazjenti anzjani (65-72 sena) huma komparabbli għal dawk fl-adulti żgħażgħ.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-esponiment imbassar ta' ivacaftor ibbażat fuq il-konċentrazzjonijiet osservati ta' ivacaftor fl-istudji ta' fażi 2 u 3 kif determinat bl-użu ta' analiżi PK tal-popolazzjoni qed jiġi ppreżentat skont il-grupp ta' età f'Tabella 9.

**Tabella 9: Medja (SD) tal-esponiment ta' ivacaftor skont il-grupp ta' età**

<b>Grupp ta' età</b>	<b>Doża</b>	<b>C<sub>min, ss</sub> (ng/mL)</b>	<b>AUC<sub>τ, ss</sub> (ng*h/mL)</b>
6 xhur sa inqas minn 12-il xahar (5 kg sa <7 kg)*	25 mg q12h	336	5410
6 xhur sa inqas minn 12-il xahar (7 kg sa <14 kg)	50 mg q12h	508 (252)	9140 (4200)
12-il xahar sa inqas minn 24 xahar (7 kg sa <14 kg)	50 mg q12h	440 (212)	9050 (3050)
12-il xahar sa inqas minn 24 xahar (≥14 kg sa <25 kg)	75 mg q12h	451 (125)	9600 (1800)
Tfal minn 2 sa 5 snin (<14 kg)	50 mg q12h	577 (317)	10500 (4260)
Tfal minn 2 sa 5 snin (≥14 kg sa <25 kg)	75 mg q12h	629 (296)	11300 (3820)

Grupp ta' età	Doża	C <sub>min, ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>τ, ss</sub> (ng*h/mL)
Tfal minn 6 sa 11-il sena <sup>†</sup> (≥14 kg sa <25 kg)	75 mg q12h	641 (329)	10760 (4470)
Tfal minn 6 sa 11-il sena <sup>†</sup> (≥25 kg)	150 mg q12h	958 (546)	15300 (7340)
Tfal minn 12 sa 17-il sena	150 mg q12h	564 (242)	9240 (3420)
Adulti (≥18-il sena)	150 mg q12h	701 (317)	10700 (4100)

\* Valuri bbażati fuq data minn pazjent wiehed; devjazzjoni standard mhix irrapportata.

<sup>†</sup> Esonimenti fi tfal li kellhom minn 6 sa 11-il sena, hu tbassir ibbażat fuq simulazzjonijiet mill-mudell tal-PK tal-popolazzjoni, bl-użu ta' dejta miksuba għal dan il-grupp ta' età.

L-esponiment ta' ivacaftor flimkien ma' tezacaftor u ma' tezacaftor/elexacaftor hi ppreżentata f' Tabella 10.

**Tabella 10: Il-medja (SD) tal-esponiment ta' ivacaftor meta jintuża flimkien ma', skont il-grupp ta' età**

Grupp ta' età	Doża	Medja ta' Ivacaftor (SD) AUC <sub>0-12h,ss</sub> (ng*h/mL)
Tfal (6 sa inqas minn 12-il sena; < 30 kg) n = 71	tezacaftor 50 mg qd/ ivacaftor 75 mg q12h	7100 (1950)
Tfal (6 sa inqas minn 12-il sena; ≥ 30 kg)* n = 51	tezacaftor 100 mg qd/ ivacaftor 150 mg q12h	11800 (3890)
Pazjenti adolexxenti (12 sa inqas minn 18-il sena) n = 97	tezacaftor 100 mg qd/ ivacaftor 150 mg q12h	11400 (5500)
Pazjenti adulti (18-il sena u aktar) n = 389		11400 (4140)
Tfal (6 sa inqas minn 12-il sena; < 30 kg) n = 36	elexacaftor 100 mg qd/ tezacaftor 50 mg qd/ ivacaftor 75 mg q12h	9780 (4500)
Tfal (6 sa inqas minn 12-il sena; ≥ 30 kg) n = 30	elexacaftor 200 mg qd/ tezacaftor 100 mg qd/ ivacaftor 150 mg q12h	17500 (4970)
Pazjenti adolexxenti (12 sa inqas minn 18-il sena) n = 69		10600 (3350)
Pazjenti adulti (18-il sena u aktar) n = 86		12100 (4170)

\* L-esponimenti f' medda ta' piz ta' ≥ 30 kg sa < 40 kg huma mbassra skont il-mudell PK tal-popolazzjoni.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeniu riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

#### Tqala u fertilità

Ivacaftor kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir fil-piżijiet tal-vexxikuli seminali, ma' tnaqqis fl-indiċi globali tal-fertilità u fin-numru ta' tqaliet fin-nisa mgħammra ma' rġiel ittrattati, u tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' corpora lutea u siti ta' impjantazzjoni bi tnaqqis sussegwenti fid-daqs medju tal-boton u fin-numru medju tal-embrijuni vijabbli għal kull boton fin-nisa trattati. Il-Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) għas-sejbiet tal-fertilità jipprovdli livell ta' esponiment sistemiku ta' madwar 4 darbiet aktar tal-esponiment ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta mogħti bhala monoterapija b'ivacaftor fil-bnedmin adulti fid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin (MRHD, *maximum recommended human dose*). It-trasferiment mill-plaċenta ta' ivacaftor kien osservat f' firien u fniek tqal.

## L-iżvilupp tat-twelid u wara t-twelid

Ivacaftor naqqas l-indiċi tas-sopravivenza u tat-treddiġ u kkawża tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieh. In-NOAEL għall-vijabilità u l-iżvilupp fil-frieh jipprovdi livell ta' esponiment ta' madwar 3 darbiet aktar mill-esponiment sistemiku ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta mogħti bħala monoterapija b'ivacaftor fil-bnedmin adulti fl-MRHD.

## Studji ta' animali ġuvenili

Sejbiet ta' katarretti ġew osservati f'firien ġuvenili li nġhataw doża minn jum 7 sa 35 wara t-twelid fil-livelli ta' esponiment ta' ivacaftor ta' 0.22 darbiet tal-MRHD ibbażata fuq l-esponiment sistemiku ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta mogħti bħala monoterapija b'ivacaftor. Din is-sejba ma ġietx osservata f'feti li twieldu minn firien nisa li ġew ittrattati b'ivacaftor f'jiem 7 sa 17 tat-tqala, fi frieh tal-firien li ġew esposti għal ivacaftor permezz tal-halib li xorbu sa jum 20 wara t-twelid, f'firien li kellhom 7 ġimghat, u lanqas fi klieb li kellhom minn 3.5 sa 5 xhur ittrattati b'ivacaftor. Ir-rilevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline  
Lactose monohydrate  
Hypromellose acetate succinate  
Croscarmellose sodium  
Sodium laurilsulfate (E487)  
Silica, colloidal anhydrous  
Magnesium stearate

#### Kisja tar-rita tal-pillola

Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol (PEG 3350)  
Talc  
Indigo carmine aluminium lake (E132)  
Carnauba wax

#### Linka tal-istampar

Shellac  
Iron oxide black (E172)  
Propylene glycol (E1520)  
Ammonia solution, concentrated

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja tat-thermoform (PolyChloroTriFluoroEthylene [PCTFE]/fojl) jew flixxkun tal-PolyEthylene ta' Densità Għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene reżistenti għat-tfal, foil-lined induction seal u passatur molekulari bħala desikkant.

##### Kalydeco 75 mg pilloli miksija b'rita

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli:

- Pakkett li jkun fih il-kards bil-folji li fih 28 pillola miksija b'rita.

##### Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli:

- Pakkett li jkun fih il-kards bil-folji li fih 28 pillola miksija b'rita.
- Pakkett bil-folji li fih 56 pillola miksija b'rita.
- Flixxkun li fih 56 pillola miksija b'rita

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 Lulju 2012  
Data tal-aħħar tiġdid: 28 April 2017

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kalydeco 25 mg granijiet f'qartas  
Kalydeco 50 mg granijiet f'qartas  
Kalydeco 75 mg granijiet f'qartas

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Kalydeco 25 mg granijiet f'qartas

Kull qartas fih 25 mg ta' ivacaftor.

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull qartas fih 36.6 mg ta' lactose monohydrate.

### Kalydeco 50 mg granijiet f'qartas

Kull qartas fih 50 mg ta' ivacaftor.

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull qartas fih 73.2 mg ta' lactose monohydrate.

### Kalydeco 75 mg granijiet f'qartas

Kull qartas fih 75 mg ta' ivacaftor.

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull qartas fih 109.8 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet f'qartas

Granijiet ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griż b'dijametru ta' madwar 2 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-granijiet Kalydeco huma indikati għat-trattament ta' trabi li għandhom mill-inqas 4 xhur, trabi li għandhom kemm telqu jimxu u tfal li jiżnu 5 kg sa inqas minn 25 kg b'fibrozi ċistika (CF) li għandhom mutazzjoni *R117H CFTR* jew waħda mill-mutazzjonijiet gating (klassi III) li ġejjin fil-gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* jew *S549R* (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kalydeco għandu jiġi preskritt biss minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' fibrozi ċistika. Jekk il-ġenotip tal-pazjent ma jkunx magħruf, metodu preċiż u vverifikat ta' genotyping għandu jitwettaq qabel jinbeda t-trattament biex jikkonferma l-preżenza ta' mutazzjoni indikata f' mill-inqas allele wiehed tal-ġene *CFTR* (ara sezzjoni 4.1). Il-fażi tal-varjant poly-T identifikata bil-mutazzjoni R117H għandha tiġi stabbilita skont ir-rakkomandazzjoni klinika lokali.

### Požoloġija

Trabi li għandhom mill-inqas 4 xhur, trabi li għandhom kemm telqu jimxu, tfal, adolexxenti u adulti għandhom jiġu ddożati skont Tabella 1.

**Tabella 1. Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal pazjenti li jkollhom 4 xhur u aktar**

Età	Piż	Doża	Doża totali ta' kuljum
4 xhur sa inqas minn 6 xhur	≥ 5 kg	Granijiet ta' 25 mg li jittieħdu mill-ħalq kull 12-il siegħa ma' ikel li jkun fih ix-xaħam	50 mg
6 xhur jew aktar	≥ 5 kg sa < 7 kg	Granijiet ta' 25 mg li jittieħdu mill-ħalq kull 12-il siegħa ma' ikel li jkun fih ix-xaħam	50 mg
	≥ 7 kg sa < 14 kg	Granijiet ta' 50 mg li jittieħdu mill-ħalq kull 12-il siegħa ma' ikel li jkun fih ix-xaħam	100 mg
	≥ 14 kg sa < 25 kg	Granijiet ta' 75 mg li jittieħdu mill-ħalq kull 12-il siegħa ma' ikel li jkun fih ix-xaħam	150 mg
	≥ 25 kg	Ara l-SmPC ta' Kalydeco pilloli għal aktar dettalji	

### *Meta wiehed jinsa jieħu doża*

Jekk ikunu għaddew 6 sigħat jew inqas minn 6 sigħat minn meta tkun inqabżet id-doża ta' filgħodu jew ta' filgħaxija, il-pazjent għandu jingħata l-parir biex jeħodha kemm jista' jkun malajr u mbagħad jieħu d-doża li jmiss fil-hin skedat tas-soltu. Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat mill-hin li fih is-soltu tittieħed id-doża, il-pazjent għandu jingħata l-parir biex jistenna sal-hin tad-doża skedata li jkun imiss.

### *L-użu fl-istess ħin ta' inibituri ta' CYP3A*

Meta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A f'pazjenti li għandhom 6 xhur jew aktar, id-doża ta' ivacaftor għandha titnaqqas għal qartas wiehed (ivacaftor 25 mg għal pazjenti li jiżnu bejn 5 kg sa < 7 kg; ivacaftor 50 mg għal pazjenti li jiżnu 7 kg sa < 14 kg; ivacaftor 75 mg għal pazjenti li jiżnu 14 kg sa < 25 kg) darbtejn fil-ġimgħa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Meta jingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A f'pazjenti li għandhom 6 xhur jew aktar, id-doża ta' ivacaftor għandha tkun kif rakkomandat hawn fuq, iżda mogħtija darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Minħabba l-varjabilità fil-maturazzjoni tal-enzimi taċ-ċitokromu (CYP - *cytochrome*) involuti fil-metabolizmu ta' ivacaftor, il-kura b'ivacaftor mhijiex rakkomandata meta jingħata flimkien ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A f'pazjenti li għandhom minn 4 xhur sa inqas minn 6 xhur, ħlief jekk il-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu r-riskji. F'tali każijiet, id-doża rakkomandata hija ta' pakkett wiehed ta' granijiet ta' 25 mg darbtejn fil-ġimgħa jew inqas (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). L-intervalli tad-dożaġġ għandhom jinbidlu skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Indeboliment tal-kliewi*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. Il-kawtela hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina inqas minn jew ugwali għal 30 mL/min) jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom 6 xhur u aktar b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A). Għal pazjenti li għandhom 6 xhur u aktar b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B), doża mnaqqsa ta' qartas wiehed (ivacaftor 25 mg għal pazjenti li jiżnu bejn 5 kg sa < 7 kg; ivacaftor 50 mg għal pazjenti li jiżnu 7 kg sa < 14 kg; ivacaftor 75 mg għal pazjenti li jiżnu 14 kg sa < 25 kg) darba kuljum hi rakkomandata. M'hemm l-ebda esperjenza dwar l-użu ta' ivacaftor f'pazjenti li għandhom 6 xhur u aktar b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C); għalhekk, l-użu tiegħu mhuwiex rakkomandat ħlief jekk il-benefiċċji jiżbqu r-riskji. F'dawn il-każijiet, id-doża tal-bidu għandha tkun kif rakkomandat hawn fuq, mogħtija kull jumejn. L-intervalli tad-dożaġġ għandhom jinbidlu skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Minhabba l-varjabilità fil-maturazzjoni tal-enzimi taċ-ċitokromu (CYP) involuti fil-metaboliżmu ta' ivacaftor, il-kura b'ivacaftor mhijiex rakkomandata f'pazjenti li għandhom minn 4 xhur sa inqas minn 6 xhur li jbatu minn indeboliment tal-fwied, ħlief jekk il-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu r-riskji. F'tali każijiet, id-doża rakkomandata hija ta' qartas wiehed (ivacaftor 25 mg) darba kuljum jew inqas. L-intervalli tad-dożaġġ għandhom jinbidlu skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

## Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ivacaftor fit-tfal li jkollhom inqas minn 4 xhur ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Hemm *data* limitata disponibbli għal pazjenti li jkollhom inqas minn 6 snin b'mutazzjoni *R117H* fil-gene CFTR. *Data* disponibbli f'pazjenti li jkollhom 6 snin jew aktar hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Kull qartas hu biex jintuża darba biss.

Kull qartas ta' granijiet għandu jithallat ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età, u jiġi kkunsmat kompletament u immedjatament. L-ikel jew il-likwidu għandhom ikunu fit-temperatura tal-kamra jew f'temperatura iktar baxxa. Jekk ma tiġix ikkunsmata immedjatament, intwera li t-taħlita tibqa' stabbli għal siegħa, u għalhekk għandha tiġi ingerita matul dan il-perjodu. Ikla jew ikla ħafifa li jkun fiha x-xaħam għandha tiġi kkunsmata eżatt qabel jew eżatt wara d-dożaġġ.

Ikel jew xorb li fih il-grejpfrut għandu jiġi evitat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.5).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti biss b'CF li kellhom mutazzjoni gating *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* jew *S549R* (klassi III) jew mutazzjoni *G970R* f'mill-inqas allele wiehed tal-gene *CFTR* ġew inklużi fi studji 1, 2, 5 u 7 (ara sezzjoni 5.1).

Intweriet inqas evidenza ta' effett pożittiv ta' ivacaftor għal pazjenti b' mutazzjoni *R117H-7T* assoċjata ma' mard inqas sever fi studju 6 (ara sezzjoni 5.1).

Fi studju 5, erba' pazjenti bil-mutazzjoni *G970R* ġew inklużi. Fi tlieta minn erba' pazjenti, il-bidla fil-chloride test tal-għaraq kienet ta' <5 mmol/L u dan il-grupp ma weriex titjib klinikament rilevanti f'FEV<sub>1</sub> wara 8 ġimgħat ta' trattament. L-effikaċja klinika f'pazjenti bil-mutazzjoni *G970R* tal-gene *CFTR* ma setgħetx tiġi stabbilita (ara sezzjoni 5.1).

Riżultati dwar l-effikaċja minn studju ta' fażi 2 f'pazjenti b'CF li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* ma wrew l-ebda differenza statistikament sinifikanti f'FEV<sub>1</sub> fuq perjodu ta' 16-il ġimgħa ta' trattament b'ivacaftor meta mqabbel ma' placebo (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, l-użu ta' ivacaftor bħala monoterapija f'dawn il-pazjenti mhuwiex rakkomandat.

##### Effett fuq it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied

Židiet moderati fil-livelli ta' transaminase (*alanine transaminases* [*ALT*] jew *aspartate transaminases* [*AST*]) huma komuni f'persuni b'CF. Kienu osservati židiet fil-livelli ta' transaminases f'xi pazjenti ttrattati b'ivacaftor bħala monoterapija. Għalhekk, testijiet tal-funzjoni tal-fwied huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel ma jinbeda ivacaftor, kull 3 xhur matul l-ewwel sena tat-trattament u kull sena wara dak il-perjodu. Għall-pazjenti kollha bi storja medika ta' židiet fil-livell ta' transaminases, monitoraġġ aktar frekwenti ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat. Fil-każ ta' židiet sinifikanti fit-transaminases (eż., pazjenti b'ALT jew AST ta' >5 darbiet aktar tal-ogħla limitu tan-normal (ULN, *upper limit of normal*); jew ALT jew AST ta' >3 darbiet aktar mill-ULN b'bilirubina ta' >2 darbiet aktar mill-ULN), id-dożaġġ għandu jitwaqqaf u t-testijiet tal-laboratorju għandhom ikunu segwiti mill-qrib sakemm jissolvew l-anormalitajiet. Wara li ž-żidiet fit-transaminases ikunu għaddew, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.8).

##### Indeboliment tal-fwied

L-użu ta' ivacaftor mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ħlief jekk il-benefiċċji jkunu mistennija li jiżbqu r-riskji (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar is-sigurtà fi trabi ta' età ta' 4 xhur sa inqas minn 12-il xahar b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied ittrattati b'ivacaftor.

##### Indeboliment tal-kliewi

Il-kawtela hi rakkomandata waqt l-użu ta' ivacaftor f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

##### Pazjenti wara trapjant tal-organi

Ivacaftor ma ġiex studjat f'pazjenti b'CF li kellhom trapjant tal-organi. Għalhekk, l-użu f'pazjenti trapjantati mhuwiex rakkomandat. Ara sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet ma' ciclosporin jew tacrolimus.



## Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

### *Indutturi ta' CYP3A*

L-esponiment għal ivacaftor huwa mnaqqas b'mod sinifikanti mill-użu fl-istess ħin ta' indutturi ta' CYP3A, u dan potenzjalment jirriżulta fit-telf tal-effikaċja ta' ivacaftor; għalhekk, l-għoti flimkien ta' ivacaftor ma' indutturi qawwija ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

### *Inibituri ta' CYP3A*

L-esponiment għal ivacaftor jiżdied meta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A. Id-doża ta' ivacaftor trid tiġi aġġustata meta tintuża fl-istess ħin ma' inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.2 u 4.5). M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar is-sigurtà fi trabi ta' età ta' 4 xhur sa inqas minn 12-il xahar li huma ttrattati b'ivacaftor u inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

## Popolazzjoni pedjatrika

Każijiet ta' opacitajiet mhux kongenitali fil-lenti/katarretti mingħajr impatt fuq il-vista ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'ivacaftor. Għalkemm fatturi oħrajn ta' riskju kienu preżenti f'xi każijiet (bħall-użu ta' kortikosteroidi u esponiment għar-radjazzjoni), riskju possibbli attribwibbli għat-trattament b'ivacaftor ma jistax jiġi eskluż. Eżamijiet oftalmoloġiċi fil-linja bazi u ta' follow-up huma rakkomandati f'pazjenti pedjatriċi li jkunu qed jibdeu it-trattament b'ivacaftor.

## Kontenut ta' lactose

Kalydeco fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

## Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ivacaftor hu substrat ta' CYP3A4 u CYP3A5. Hu inibitur dgħajjed ta' CYP3A u P-gp u inibitur potenzjali ta' CYP2C9. Studji *in vitro* wrew li ivacaftor mhuwiex substrat ta' P-gp.

## Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' ivacaftor

### *Indutturi ta' CYP3A*

L-għoti flimkien ta' ivacaftor ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A, naqqas l-esponiment għal ivacaftor (AUC) b'89% u naqqas hydroxymethyl ivacaftor (M1) bi grad inqas minn ivacaftor. L-għoti flimkien ta' ivacaftor ma' indutturi qawwija ta' CYP3A bħal rifampicin, rifabutin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin u St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhux rakkomandat meta ivacaftor jintuża flimkien ma' indutturi moderati jew dgħajfa ta' CYP3A.

### *Inibituri ta' CYP3A*

Ivacaftor hu substrat sensittiv ta' CYP3A. L-għoti flimkien ma' ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, zied l-esponiment għal ivacaftor (imkejjejl bħala żona taħt il-kurva [AUC]) bi 8.5 darbiet u

zied M1 bi grad inqas minn ivacaftor. Tnaqqis fid-doża ta' ivacaftor hu rakkomandat għall-għoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A, bħal ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin u clarithromycin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-għoti flimkien ma' fluconazole, inibitur moderat ta' CYP3A, zied l-esponiment għal ivacaftor bi 3 darbiet u zied M1 bi grad inqas minn ivacaftor. Tnaqqis fid-doża ta' ivacaftor hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri moderati ta' CYP3A fl-istess hin, bħal fluconazole, erythromycin u verapamil (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-għoti flimkien ta' ivacaftor ma' meraq tal-grejpfrut, li fih wiehed jew iktar komponenti li jinibixxu moderatament lil CYP3A, jista' jżid l-esponiment għal ivacaftor. Ikel jew xorb li fih il-grejpfrut għandu jiġi evitat matul it-trattament b'ivacaftor (ara sezzjoni 4.2).

#### *Il-potenzjal li ivacaftor ikollu interazzjoni ma' trasportaturi*

Studji *in vitro* wrew li ivacaftor mhuwiex substrat ta' OATP1B1 jew OATP1B3. Ivacaftor u l-metaboliti tiegħu huma substrati ta' BCRP *in vitro*. Minhabba l-permeabbiltà intrinsika għolja tiegħu u l-probabbiltà baxxa li jiġi eliminat intatt, l-għoti flimkien ma' inibituri ta' BCRP mhuwiex mistenni li jibdel l-esponiment ta' ivacaftor u M1-IVA, filwaqt li kwalunkwe bidliet potenzjali fl-esponimenti għal M6-IVA mhumiex mistennija li jkunu klinikament rilevanti.

#### *Ciprofloxacin*

L-għoti flimkien ta' ciprofloxacin ma' ivacaftor ma' affettwax l-esponiment ta' ivacaftor. L-ebda aġġustment fid-doża mhu meħtieġ meta ivacaftor jinghata flimkien ma' ciprofloxacin.

#### Prodotti mediċinali affettwati minn ivacaftor

L-għoti ta' ivacaftor jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' CYP2C9, u/jew P-gp, u/jew CYP3A li jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u l-avvenimenti avversi tagħhom.

#### *Substrati ta' CYP2C9*

Ivacaftor jista' jinibixxi CYP2C9. Għalhekk, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, international normalised ratio) waqt l-għoti flimkien ta' warfarin ma' ivacaftor. Prodotti mediċinali oħra li għalihom jista' jżidied l-esponiment jinkludu glimepiride u glipezide; dawn il-prodotti mediċinali għandhom jintużaw b'kawtela.

#### *Digoxin u substrati oħra ta' P-gp*

L-għoti flimkien ma' digoxin, substrat sensitiv ta' P-gp, zied l-esponiment għal digoxin b'1.3 darbiet, u dan hu konsistenti mal-inibizzjoni dgħajfa ta' P-gp minn ivacaftor. L-għoti ta' ivacaftor jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' P-gp, u dan jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom. Meta jintuża fl-istess hin ma' digoxin jew substrati oħra ta' P-gp b'indici terapewtiku dejjaq, bħal ciclosporin, everolimus, sirolimus jew tacrolimus, dan għandu jsir b'kawtela u għandu jkun hemm monitoraġġ xieraq.

#### *Substrati ta' CYP3A*

L-għoti flimkien (orali) ma' midazolam, substrat sensitiv għal CYP3A, zied l-esponiment għal midazolam b'1.5 darbiet, u dan hu konsistenti ma' inibizzjoni dgħajfa ta' CYP3A minn ivacaftor. L-ebda aġġustament fid-doża ta' substrati ta' CYP3A, bħal midazolam, alprazolam, diazepam jew triazolam, mhu meħtieġ meta dawn jinghataw flimkien ma' ivacaftor.

## *Kontraċettivi ormonali*

Ivacaftor ġie studjat ma' kontraċettivi orali li fih oestrogen/progesterone u nstab li ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq l-esponimenti tal-kontraċettivi orali. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża tal-kontraċettivi orali mhu meħtieġ.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Għal ivacaftor m'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu fin-nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti ta' tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni, hu preferibbli li ma jintużax ivacaftor matul it-tqala.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk ivacaftor u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' ivacaftor fil-ħalib ta' firien nisa li kienu qed ireddgħu. Għaldaqstant, ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-ttrattament b'ivacaftor, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' ivacaftor fuq il-fertilità fil-bnedmin. Ivacaftor kellu effett fuq il-fertilità fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ivacaftor għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ivacaftor jista' jikkawża sturdament (ara sezzjoni 4.8) u, għalhekk, pazjenti li jkollhom sturdament għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużaw magni sakemm is-sintomi jbattu.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni li kellhom pazjenti fl-età ta' 6 snin jew iktar huma wġiġh ta' ras (23.9%), uġiġh orofaringeali (22.0%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (22.0%), kongestjoni nażali (20.2%), uġiġh addominali (15.6%), nażofaringite (14.7%), dijarea (12.8%), sturdament (9.2%), raxx (12.8%) u batterji fl-isputum (12.8%). Żidiet fit-transaminases seħħew fi 12.8% tal-pazjenti ttrattati b'ivacaftor kontra 11.5% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo.

F'pazjenti li jkollhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin, l-iktar reazzjonijiet avversi komuni kienu kongestjoni nażali (26.5%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (23.5%), židiet fit-transaminases (14.7%), raxx (11.8%), u batterji fl-isputum (11.8%).

Reazzjonijiet avversi serji f'pazjenti li rċivew ivacaftor kienu jinkludu wġiġh addominali u židiet fit-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

## Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 2 tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'ivacaftor fil-provi kliniċi (studji kkontrollati bi placebo u mhux ikkontrollati) li fihom it-tul tal-esponiment għal ivacaftor ivarja minn 16-il ġimgħa sa 144 ġimgħa. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hi definita kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'sekwenza ta' severità dejjem tonqos.

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi**

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	komuni ħafna
	Nazofaringite	komuni ħafna
	Rinite	komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	komuni ħafna
	Sturdament	komuni ħafna
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Ugħigh fil-widnejn	komuni
	Skonfort fil-widnejn	komuni
	Żanzin fil-widnejn	komuni
	Iperemija tal-membrana timpanika	komuni
	Disturb vestibulari	komuni
	Kongestjoni fil-widnejn	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Ugħigh orofaringeali	komuni ħafna
	Kongestjoni nazali	komuni ħafna
	Kongestjoni tas-sinus	komuni
	Eritema tal-faringi	komuni
Disturbi gastro-intestinali	Ugħigh addominali	komuni ħafna
	Dijarea	komuni ħafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żidiet fit-transaminases	komuni ħafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx	komuni ħafna
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Massa fis-sider	komuni
	Infjammazzjoni fis-sider	mhux komuni
	Ġinekomastija	mhux komuni
	Disturb fil-beżżula	mhux komuni
	Ugħigh fil-beżżula	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Batterji fl-isputum	komuni ħafna

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Żidiet fil-livell ta' transaminases*

Matul l-istudji ikkontrollati bi placebo 1 u 2, li damu 48 ġimgħa f'pazjenti li kellhom 6 snin u aktar, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta'  $>8$ ,  $>5$  jew  $>3 \times$  ULN kienet ta' 3.7%, 3.7% u 8.3% f'pazjenti ttrattati b'ivacaftor u 1.0%, 1.9% u 8.7% f'pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament. Żewġ pazjenti, wiehed fuq placebo u wiehed fuq ivacaftor, waqqfu t-ttrattament b'mod permanenti minhabba livelli għoljin ta' transaminases, kull wiehed  $>8 \times$  ULN. L-ebda pazjenti ttrattati b'ivacaftor ma kellhom zieda fil-livell ta' transaminases ta'  $>3 \times$  ULN assoċjat ma' livell għoli ta' bilirubina totali ta'  $>1.5 \times$  ULN. F'pazjenti ttrattati b'ivacaftor, il-biċċa l-kbira taż-żidiet fil-livelli ta' transaminases sa  $5 \times$  ULN fiequ mingħajr interruzzjoni fit-ttrattament. Id-dożagġ ta' ivacaftor ġie interrott fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'żidiet fil-livelli ta' transaminases ta'  $>5 \times$  ULN. Fil-każijiet

kollha fejn id-dożagġ ġie interrott minhabba livelli għoljin ta' transaminases u sussegwentement tkompla, id-dożagġ ta' ivacaftor seta' jtkompla b'suċċess (ara sezzjoni 4.4).

Matul l-istudji ta' fażi 3 ikkontrollati bil-plaċebo (sa 24 ġimġha) b'tezacaftor/ivacaftor, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) > 8, > 5, jew > 3 × ULN kienet ta' 0.2%, 1.0%, u 3.4% f'pazjenti ttrattati b'tezacaftor/ivacaftor, u 0.4%, 1.0%, u 3.4% f'pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Pazjent wieħed (0.2%) fuq terapija u 2 pazjenti (0.4%) fuq il-plaċebo waqqfu t-ttrattament għal żieda fil-livell ta' transaminases b'mod permanenti. L-ebda pazjenti ttrattati b'tezacaftor/ivacaftor ma kellhom żieda fil-livell ta' transaminases ta' > 3 × ULN assoċjata ma' żieda fil-livell ta' bilirubina totali ta' > 2 × ULN.

Matul l-istudju ta' fażi 3, ikkontrollat bil-plaċebo li dam 24 ġimġha b'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, dawn il-figuri kienu 1.5%, 2.5%, u 7.9% fil-pazjenti ttrattati b'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor u 1.0%, 1.5%, u 5.5% fil-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' żidiet fil-livell ta' transaminases kienet ta' 10.9% b'ivacaftor f'kors ikkombinat f'pazjenti ttrattati b'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor u 4.0% f'pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

### Popolazzjoni pedjatrika

Id-dejta dwar is-sigurtà ta' ivacaftor ġiet evalwata f'6 pazjenti li kellhom minn 4 xhur sa inqas minn 6 xhur, fi 1-il pazjent li kellhom bejn 6 xhur sa inqas minn 12-il xahar, f'19-il pazjent li kellhom bejn 12-il xahar sa inqas minn 24 xahar, f'34 pazjent li kellhom bejn sentejn sa inqas minn 6 snin, 61 pazjent li kellhom bejn 6 sa inqas minn 12-il sena, u 94 pazjent li kellhom bejn 12 sa inqas minn 18-il sena.

Il-profil tas-sigurtà hu ġeneralment konsistenti fost pazjenti pedjatriċi li għandhom 4 xhur u aktar u huwa wkoll konsistenti ma' pazjenti adulti.

L-inċidenza ta' żidiet fil-livell ta' transaminases (ALT jew AST) osservata fi studji 2, 5 u 6 (pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena), studju 7 (pazjenti li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin), u studju 8 (pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 24 xahar) huma deskritti f'Tabella 3. Fi studji kkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza ta' żidiet fil-livell ta' transaminases kienet simili bejn it-ttrattament b'ivacaftor (15.0%) u dak bil-plaċebo (14.6%). Iż-żidiet massimi fl-LFT kienu ġeneralment oghla f'pazjenti pedjatriċi milli f'pazjenti aktar anzjani. Fil-popolazzjonijiet kollha, iż-żidiet massimi fl-LFT marru lura għal-livelli tal-linja bażi wara l-interruzzjoni, u fi kważi l-każijiet kollha fejn id-dożagġ ġie interrott minhabba livell għoli ta' transaminases u sussegwentement tkompla, id-dożagġ ta' ivacaftor seta' jtkompla mingħajr problemi (ara sezzjoni 4.4). Każijiet sugġestivi ta' sfida mill-ġdid pożittiva ġew osservati. Fi studju 7 ivacaftor twaqqaf b'mod permanenti f'pazjent wieħed. Fi studju 8, l-ebda pazjenti ma kellhom żidiet fil-livelli ta' bilirubina totali jew waqqfu t-ttrattament b'ivacaftor minhabba żidiet fil-livell ta' transaminases fl-ebda koort ta' età (ara sezzjoni 4.4 għall-immaniġġjar ta' żidiet fil-livell ta' transaminases).

**Tabella 3: Iż-żidiet fil-livelli ta' transaminases f'pazjenti li kellhom minn 4 xhur sa < 12-il sena ttrattati b'ivacaftor bħala monoterapija**

	<b>n</b>	<b>% ta' Pazjenti &gt; 3 × ULN</b>	<b>% ta' Pazjenti &gt; 5 × ULN</b>	<b>% ta' Pazjenti &gt; 8 × ULN</b>
6 sa <12-il sena	40	15.0% (6)	2.5% (1)	2.5% (1)
2 sa <6 snin	34	14.7% (5)	14.7% (5)	14.7% (5)
12 sa <24 xahar	18	27.8% (5)	11.1% (2)	11.1% (2)
6 sa <12 xahar	11	9.1% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
4 sa <6 xhur	6	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'ivacaftor. It-trattament ta' doża eċċessiva tikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu monitoraġġ tas-sinjali vitali, testijiet tal-funzjoni tal-fwied u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tas-sistema respiratorja, Kodiċi ATC: R07AX02

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ivacaftor hu potenzjatur tal-proteina CFTR, i.e. *in vitro* ivacaftor iżid is-CFTR channel gating biex itejjeb it-trasport tal-chloride f' mutazzjonijiet gating speċifikati (kif elenkati f' sezzjoni 4.1) bi probabbiltà mnaqqsa ta' channel miftuħ meta mqabbla ma' CFTR normali. Ivacaftor saħħaħ ukoll il-probabbiltà ta' channel miftuħ ta' *R117H-CFTR*, li għandha kemm probabbiltà ta' channel miftuħ baxxa (gating) kif ukoll amplitudine tal-kurrent taċ-channel (konduzzanza) imnaqqsa. Il-mutazzjoni *G970R* tikkawża difett fl-isplicing li jirriżulta fi ftit li xejn jew l-ebda proteina CFTR fis-superfiċe taċ-ċellula li jista' jispjega r-riżultati osservati f' individwi b'din il-mutazzjoni fi studju 5 (ara Effetti farmakodinamiċi u Effikaċja klinika u sigurtà).

Risponsi *in vitro* li ġew osservati f' esperimenti waħidhom bl-użu ta' channel patch clamp fejn jintużaw membrani minn ċelluli tal-ġrieden li jesprimu forom mutanti ta' CFTR, mhux neċessarjament jikkorrispondu għal rispons farmakodinamiku *in vivo* (eż., chloride fl-għaraq) jew benefiċċju kliniku. Il-mekkaniżmu eżatt li jwassal biex ivacaftor isahħaħ l-attività gating ta' forom normali u xi forom mutanti ta' CFTR f'din is-sistema, ma ġiex spjegat kompletament.

#### Effetti farmakodinamiċi

Fi studji 1 u 2 f' pazjenti bil-mutazzjoni *G551D* f' allele wiehed tal-gene *CFTR*, ivacaftor wassal għal tnaqqis mgħaġġel (15-il jum), sostanzjali (il-medja tal-bidla fil-chloride fl-għaraq mil-linja bażi sa ġimġha 24 kienet ta' -48 mmol/L [95% CI -51, -45] u -54 mmol/L [95% CI -62, -47], rispettivament), u tnaqqis sostnut (sa 48 ġimġha) fil-koncentrazzjoni ta' chloride fl-għaraq.

Fi studju 5, parti 1 f' pazjenti li kellhom mutazzjoni non-*G551D* gating fil-gene *CFTR*, it-trattament b'ivacaftor wassal għal bidla mgħaġġla (15-il jum) u bidla medja sostanzjali mil-linja bażi tal-chloride fl-għaraq ta' -49 mmol/L (95% CI -57, -41) sa 8 ġimġhat ta' trattament. Madankollu, f' pazjenti bil-mutazzjoni *G970R-CFTR*, il-medja (SD) tal-bidla assoluta tal-chloride fl-għaraq f' ġimġha 8 kienet ta' -6.25 (6.55) mmol/L. Riżultati simili għal parti 1 ġew osservati f' parti 2 tal-istudju. Fil-viżta follow-up wara 4 ġimġhat (4 ġimġhat wara li d-dożaġġ b'ivacaftor intemm), il-valuri medji ta' chloride fl-għaraq għal kull grupp, kellhom andamenti għal-livelli ta' qabel it-trattament.

Fi studju 6 li sar fuq pazjenti li kellhom 6 snin jew aktar, b'CF li kellhom mutazzjoni *R117H* fil-gene *CFTR*, id-differenza fit-trattament fil-medja tal-bidla fil-chloride fl-għaraq mil-linja bażi wara 24 ġimġha ta' trattament kienet ta' -24 mmol/L (95% CI -28, -20). F' analiżijiet tas-sottogruppi skont l-età, id-differenza fit-trattament kienet ta' -21.87 mmol/L (95% CI: -26.46, -17.28) f' pazjenti li

kellhom 18-il sena jew aktar, u -27.63 mmol/L (95% CI: -37.16, -18.10) f'pazjenti li kellhom bejn 6-11-il sena. Żewġ pazjenti li kellhom bejn 12 sa 17-il sena ġew irregistrati f'dan l-istudju.

Fi studju 7 li sar f'pazjenti li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin, b'mutazzjoni gating f'mill-inqas allele wieħed tal-gene *CFTR* li ngħataw jew 50 mg jew 75 mg ta' ivacaftor darbtejn kuljum (studju 6), il-bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-chloride fl-għaraq kienet ta' -47 mmol/L (95% CI -58, -36) f'gimgha 24.

Fi studju 8 li sar f'pazjenti b'CF li kellhom inqas minn 24 xahar, il-bidla assoluta medja mil-linja bażi tal-chloride fl-għaraq kienet -65.1 mmol/L (95% CI -74.1, -56.0) f'gimgha 24. Ir-riżultati kienu konsistenti kemm fil-koort ta' 12-il xahar sa inqas minn 24 xahar, f'dak ta' 6 xhur sa inqas minn 12-il xahar, u f'dak ta' 4 xhur sa inqas minn 6 xhur.

### Effikaċja klinika u sigurtà

#### *Studji 1 u 2: studji f'pazjenti b'CF b'mutazzjonijiet gating G551D*

L-effikaċja ta' ivacaftor ġiet evalwata f'zewġ studji ta' fażi 3 li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo, multiċentriċi, ta' pazjenti klinikament stabbli b'CF li kellhom il-mutazzjoni *G551D* fil-gene *CFTR* fuq mill-inqas allele wieħed u li kellhom  $FEV_1 \geq 40\%$  ta' dak imbassar.

Pazjenti fiż-żewġ studji ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 150 mg ta' ivacaftor jew placebo kull 12-il siegħa ma' ikel li jkun fih ix-xaħam għal 48 gimgha flimkien mat-terapiji tagħhom preskritti għal CF (eż., tobramycin, dornase alfa). L-użu ta' sodium chloride ipertoniku li jinġibed man-nifs ma kienx permess.

Studju 1 evalwa 161 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar: 122 (75.8%) pazjent kellhom il-mutazzjoni *F508del* fit-tieni allele. Fil-bidu tal-istudju, il-pazjenti fil-grupp tal-placebo użaw xi prodotti mediċinali fi frekwenza oghla milli fil-grupp ta' ivacaftor. Dawn il-prodotti mediċinali kienu jinkludu dornase alfa (73.1% kontra 65.1%), salbutamol (53.8% kontra 42.2%), tobramycin (44.9% kontra 33.7%) u salmeterol/fluticasone (41.0% kontra 27.7%). Fil-linja bażi, il-medja tal- $FEV_1$  imbassar kienet ta' 63.6% (medda: 31.6% sa 98.2%) u l-età medja kienet ta' 26 sena (medda: 12 sa 53 sena).

Studju 2 evalwa 52 pazjent li kellhom minn 6 sa 11-il sena meta sar l-iscreening; medja (SD) tal-piż tal-ġisem kienet ta' 30.9 (8.63) kg; 42 (80.8%) pazjent kellhom il-mutazzjoni *F508del* fit-tieni allele. Fil-linja bażi, il-medja tal- $FEV_1$  imbassar kienet ta' 84.2% (medda: 44.0% sa 133.8%) u l-età medja kienet ta' 9 snin (medda: 6 sa 12-il sena); 8 (30.8%) pazjenti fil-grupp tal-placebo u 4 (15.4%) pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor kellhom  $FEV_1$  inqas minn 70% ta' dak imbassar fil-linja bażi.

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja fiż-żewġ studji kien il-bidla assoluta medja mil-linja bażi f'perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar sa 24 gimgha ta' trattament.

Id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor u placebo għall-bidla assoluta medja (95% CI) f'perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar mil-linja bażi sa gimgha 24 kienet ta' 10.6 punti perċentwali (8.6, 12.6) fi studju 1 u 12.5 punti perċentwali (6.6, 18.3) fi studju 2. Id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor u placebo għall-bidla relattiva medja (95% CI) f'perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar mil-linja bażi sa gimgha 24 kienet ta' 17.1% (13.9, 20.2) fi studju 1 u 15.8% (8.4, 23.2) fi studju 2. Il-bidla medja mil-linja bażi sa gimgha 24 f' $FEV_1$  (L) kienet ta' 0.37 L fil-grupp ta' ivacaftor u 0.01 L fil-grupp tal-placebo fi studju 1 u 0.30 L fil-grupp ta' ivacaftor u 0.07 L fil-grupp tal-placebo fi studju 2. Fiż-żewġ studji, it-titjib f' $FEV_1$  kien mġaħġel fil-bidu (jum 15) u baqa' sostnut sa 48 gimgha.

Id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor u placebo għall-bidla assoluta medja (95% CI) f'perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar mil-linja bażi sa gimgha 24 f'pazjenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena fi studju 1 kienet ta' 11.9 punti perċentwali (5.9, 17.9). Id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor u placebo għall-

bidla assoluta medja (95% CI) f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar mil-linja bażi sa ġimġha 24 f'pazjenti b'FEV<sub>1</sub> imbassar ta' aktar minn 90% fi studju 2 kienet ta' 6.9 punti perċentwali (-3.8, 17.6).

Ir-riżultati għal punti ahħarin sekondarji klinikament rilevanti qed jintwerew f'Tabella 4.

**Tabella 4: L-effett ta' ivacaftor fuq punti ahħarin tal-effikaċja oħrajn fi studji 1 u 2**

Punt ahħari	Studju 1		Studju 2	
	Differenza fit-trattament <sup>a</sup> (95% CI)	valur <i>P</i>	Differenza fit-trattament <sup>a</sup> (95% CI)	valur <i>P</i>
<b>Bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-punteġġ tad-dominju respiratorju CFQ-R<sup>b</sup> (punti)<sup>c</sup></b>				
Sa ġimġha 24	8.1 (4.7, 11.4)	< 0.0001	6.1 (-1.4, 13.5)	0.1092
Sa ġimġha 48	8.6 (5.3, 11.9)	< 0.0001	5.1 (-1.6, 11.8)	0.1354
<b>Riskju relattiv ta' aggravament pulmonari</b>				
Sa ġimġha 24	0.40 <sup>d</sup>	0.0016	NA	NA
Sa ġimġha 48	0.46 <sup>d</sup>	0.0012	NA	NA
<b>Bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem (kg)</b>				
F'ġimġha 24	2.8 (1.8, 3.7)	< 0.0001	1.9 (0.9, 2.9)	0.0004
F'ġimġha 48	2.7 (1.3, 4.1)	0.0001	2.8 (1.3, 4.2)	0.0002
<b>Bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
F'ġimġha 24	0.94 (0.62, 1.26)	< 0.0001	0.81 (0.34, 1.28)	0.0008
F'ġimġha 48	0.93 (0.48, 1.38)	< 0.0001	1.09 (0.51, 1.67)	0.0003
<b>Bidla medja mil-linja bażi f'punteġġi z</b>				
Punteġġ z piż-ġhal-età f'ġimġha 48 <sup>e</sup>	0.33 (0.04, 0.62)	0.0260	0.39 (0.24, 0.53)	< 0.0001
Punteġġ z BMI-ġhal-età f'ġimġha 48 <sup>e</sup>	0.33 (0.002, 0.65)	0.0490	0.45 (0.26, 0.65)	< 0.0001

CI: intervall ta' kunfidenza; NA: mhux analizzat minhabba incidenza baxxa ta' avvenimenti

<sup>a</sup> Differenza fit-trattament = effett ta' ivacaftor – effett ta' plaċebo

<sup>b</sup> CFQ-R: Kwestjonarju dwar il-Fibrozi Ċistika - Rivedut, kejl speċifiku għall-marda tal-kwalità tal-hajja assoċjata mas-saħħa, użat għal CF.

<sup>c</sup> Dejta minn Studju 1 ingabret minn CFQ-R għal adulti/adolessenti u CFQ-R għal tfal minn 12 sa 13-il sena; dejta minn Studju 2 inkisbet minn CFQ-R għal tfal minn 6 sa 11-il sena.

<sup>d</sup> Proporzjon ta' periklu għall-ewwel aggravament pulmonari

<sup>e</sup> F'individwi ta' taħt 1-20 sena (charts tat-tkabbir CDC)

#### *Studju 5: studju f'pazjenti b'CF b'mutazzjonijiet non-G551D gating*

Studju 5 kien studju ta' fażi 3, li kien fih żewġ partijiet, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, crossover (parti 1) segwit minn perjodu open-label ta' estensjoni li dam 16-il ġimġha (parti 2) biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ivacaftor f'pazjenti b'CF li kellhom 6 snin u aktar, li kellhom mutazzjoni *G970R* jew non-*G551D* gating fil-ġene *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* jew *G1349D*).

F'parti 1, il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 150 mg ta' ivacaftor jew plaċebo kull 12-il siegħa ma' ikel li kien fih ix-xaħam, għal 8 ġimġhat, flimkien mat-terapiji tagħhom preskritti għal CF, u nqalbu għat-trattament l-iehor għat-tieni 8 ġimġhat wara l-perjodu washout ta' 4 sa 8 ġimġhat. L-użu ta' saline ipertoniku li jingibed man-nifs ma kienx permess. F'parti 2, il-pazjenti kollha rċievu ivacaftor kif indikat f'parti 1 għal 16-il ġimġha addizzjonali. It-tul ta' trattament kontinwu b'ivacaftor kien ta' 24 ġimġha għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-



parti 1 ta' sekwenza ta' trattament bi placebo/ivacaftor u 16-il ġimgha għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-parti 1 ta' sekwenza ta' trattament b'ivacaftor/placebo.

Disgħa u tletin pazjent (età medja ta' 23 sena) b'linja bażi ta'  $FEV_1 \geq 40\%$  ta' dak imbassar (medja ta'  $FEV_1$  78% imbassra [medda: 43% sa 119%]) ġew irreġistrati. Tnejn u sittin fil-mija (24/39) minnhom kellhom il-mutazzjoni *F508del-CFTR* fit-tieni allele. Total ta' 36 pazjent komplew f'parti 2 (18 kull sekwenza ta' trattament).

F'parti 1 ta' studju 5, il-medja f'perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar fil-linja bażi f'pazjenti ttrattati bi placebo kienet ta' 79.3%, filwaqt li f'pazjenti ttrattati b'ivacaftor, dan il-valur kien ta' 76.4%. Il-medja globali tal-valur wara l-linja bażi kienet ta' 76.0% u 83.7%, rispettivament. Il-medja tal-bidla assoluta mil-linja bażi sa ġimgha 8 f'perċentwali ta'  $FEV_1$  imbassar (punt aħhari tal-effikaċja primarja) kien ta' 7.5% fil-perjodu ta' ivacaftor u ta' -3.2% fil-perjodu tal-placebo. Id-differenza osservata fit-trattament (95% CI) bejn ivacaftor u l-placebo kienet ta' 10.7% (7.3, 14.1) ( $P < 0.0001$ ).

L-effett ta' ivacaftor fil-popolazzjoni globali ta' studju 5 (li jinkludi l-bidla assoluta tal-punti aħharin sekondarji f'BMI wara 8 ġimghat ta' trattament u l-bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R wara 8 ġimghat ta' trattament) u skont il-mutazzjoni individwali (bidla assoluta tal-chloride fl-għaraq u f'perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar f'ġimgha 8) qed jintwera f'Tabella 5. Ibbażat fuq ir-risponsi kliniċi (perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar) u farmakodinamiċi (chloride fl-għaraq) għal ivacaftor, l-effikaċja f'pazjenti bil-mutazzjoni *G970R* ma setgħetx tiġi stabbilita.

**Tabella 5: L-effett ta' ivacaftor għal varjabbli ta' effikaċja fil-popolazzjoni globali u għal mutazzjonijiet *CFTR* speċifiċi**

<b>Bidla assoluta f'perċentwali ta' <math>FEV_1</math> imbassar</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>CFQ- R Puntegġ ta' dominju respiratorju (punti)</b>
<b>Sa ġimgha 8</b>	<b>F'ġimgha 8</b>	<b>Sa ġimgha 8</b>
Il-pazjenti kollha (N=39) Riżultati muriġa bħala bidla medja (95% CI) mil-linja bażi ta' pazjenti ttrattati b'ivacaftor vs. placebo:		
10.7 (7.3, 14.1)	0.66 (0.34, 0.99)	9.6 (4.5, 14.7)
<b>Pazjenti miġbura taht tipi ta' mutazzjoni (n)</b> Ir-riżultati muriġa bħala medja (minima, massima) għal bidla mil-linja bażi għal pazjenti ttrattati b'ivacaftor f'ġimgha 8*:		
<b>Mutazzjoni (n)</b>	<b>Bidla assoluta tal-chloride fl-għaraq (mmol/L)</b>	<b>Bidla assoluta f'perċentwali ta' <math>FEV_1</math> imbassar (punti perċentwali)</b>
	<b>F'ġimgha 8</b>	<b>F'ġimgha 8</b>
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	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)

\* L-ittestjar statistiku ma twettaqx minhabba n-numru żgħir ta' mutazzjonijiet individwali.

† Jirrifletti r-riżultati mill-pazjent wiehed bil-mutazzjoni *G551S* b'dejta mill-punt ta' żmien ta' 8 ġimghat.

†† n=3 għall-analiżi tal-bidla assoluta fil-chloride fl-għaraq.

# Tikkawża difett fl-isplicing li jirriżulta fi ftit li xejn jew l-ebda proteina CFTR fis-superfiċe taċ-ċellula.

F'parti 2 ta' studju 5, il-medja (SD) ta' bidla assoluta f'perċentwali ta'  $FEV_1$  imbassar wara 16-il ġimgha (pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għas-sekwenza ta' trattament b'ivacaftor/placebo f'parti 1) ta' trattament kontinwu b'ivacaftor kienet ta' 10.4% (13.2%). Fil-viżta follow-up, 4 ġimghat wara li d-dożaġġ b'ivacaftor kien spicċa, il-medja (SD) ta' bidla assoluta f'perċentwali ta'  $FEV_1$  imbassar minn parti 2 ġimgha 16 kienet ta' -5.9% (9.4%). Għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għas-sekwenza ta' trattament bi placebo/ivacaftor f'parti 1, kien hemm bidla medja (SD) addizzjonali

ta' 3.3% (9.3%) ta' bidla f'perċentwali ta' FEV<sub>1</sub> imbassar wara s-16-il ġimgħa addizzjonali ta' trattament b'ivacaftor. Fil-viżta follow-up, 4 ġimgħat wara li d-dożaġġ b'ivacaftor kien intemm, il-medja (SD) ta' bidla assoluta f'perċentwali ta' FEV<sub>1</sub> imbassar minn parti 2, ġimgħa 16 kienet ta' -7.4% (5.5%).

*Studju 3: studju f'pazjenti b'CF bil-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR*

Studju 3 (parti A) kien studju ta' fażi 2, li dam 16-il ġimgħa, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjoni ta' 4:1, double-blind, ikkontrollat bi placebo, tat-tip grupp parallel, li sar dwar ivacaftor (150 mg kull 12-il siegħa) f'140 pazjent b'CF li kellhom 12-il sena u aktar, li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR u li kellhom FEV<sub>1</sub> ≥40% ta' dak imbassar.

Il-bidla assoluta medja mil-linja bażi sa ġimgħa 16 f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar (punt aħħari tal-effikaċja primarja) kienet ta' 1.5 punti perċentwali fil-grupp ta' ivacaftor u -0.2 punti perċentwali fil-grupp tal-placebo. Id-differenza stmata fit-trattament għal ivacaftor kontra l-placebo kienet ta' 1.7 punti perċentwali (95% CI -0.6, 4.1); din id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti (P = 0.15).

*Studju 4: Studju ta' estensjoni open-label*

Fi Studju 4, pazjenti li lestew it-trattament fi studji 1 u 2 bil-placebo nqalbu għal ivacaftor, filwaqt li pazjenti fuq ivacaftor komplew jirċevuh għal minimu ta' 96 ġimgħa, i.e., it-tul tat-trattament b'ivacaftor kien mill-inqas 96 ġimgħa għal pazjenti fil-grupp tal-placebo/ivacaftor u mill-inqas 144 ġimgħa għal pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor.

Mija u erbgħa u erbgħin (144) pazjent minn studju 1 inqalbu fi studju 4, 67 fil-grupp tal-placebo/ivacaftor u 77 fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor. Tmienja u erbgħin (48) pazjent minn studju 2 inqalbu fi studju 4, 22 fil-grupp tal-placebo/ivacaftor u 26 fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor.

Tabella 6 turi r-rizultati tal-medja (SD) tal-bidla assoluta f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar għaž-żewġ gruppi ta' pazjenti. Għal pazjenti fil-grupp tal-placebo/ivacaftor, il-linja bażi f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar hi dik ta' studju 4, filwaqt għal pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor, il-valur fil-linja bażi hu dak ta' studji 1 u 2.

**Tabella 6: L-effett ta' ivacaftor fuq il-perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar fi studju 4**

Studju oriġinali u grupp ta' trattament	Tul ta' żmien ta' trattament b'ivacaftor (ġimgħat)	Bidla assoluta mil-linja bażi f'perċentwali tal-FEV <sub>1</sub> imbassar (punti perċentwali)	
		N	Medja (SD)
<b>Studju 1</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9.4 (8.3)
	144	72	9.4 (10.8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1.2 (7.8) <sup>†</sup>
	96	55	9.5 (11.2)
<b>Studju 2</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10.2 (15.7)
	144	25	10.3 (12.4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0.6 (10.1) <sup>†</sup>
	96	21	10.5 (11.5)

\* It-trattament ngħata waqt studju ta' fażi 3, blinded, ikkontrollat, li dam 48 ġimgħa.

<sup>†</sup> Bidla mil-linja bażi ta' studju li sar fil-passat wara 48 ġimgħa ta' trattament bi placebo.

Meta l-medja (SD) tal-bidla assoluta f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar titqabbel mil-linja bażi ta' studju 4 għall-pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor (n=72) li nqalbu minn studju 1, il-medja (SD) ta' bidla assoluta f'perċentwali tal-FEV<sub>1</sub> imbassar kienet ta' 0.0% (9.05), filwaqt li għall-pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor (n=25) li nqalbu minn studju 2, din il-figura kienet ta' 0.6% (9.1). Dan juri li l-pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor żammew it-titjib osservat f'ġimgħa 48 tal-istudju

inizjali (jum 0 sa ġimġha 48) fil-perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar sa ġimġha 144. Ma kien hemm l-ebda titjib addizzjonali fi studju 4 (ġimġha 48 sa ġimġha 144).

Għall-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo/ivacaftor minn studju 1, ir-rata annwalizzata ta' aggravamenti pulmonari kienet oġġla fl-istudju inizjali meta l-pazjenti kienu fuq il-plaċebo (1.34 avvenimenti/sena) milli matul l-istudju 4 sussegwenti meta l-pazjenti qalbu għal ivacaftor (0.48 avvenimenti/sena minn jum 1 sa ġimġha 48, u 0.67 avvenimenti/sena minn ġimġhat 48 sa 96). Għall-pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor/ivacaftor minn studju 1, ir-rata annwalizzata ta' aggravamenti pulmonari kienet ta' 0.57 avvenimenti/sena minnjum 1 sa ġimġha 48 meta l-pazjenti kienu fuq ivacaftor. Meta qalbu għal studju 4, ir-rata annwalizzata ta' aggravamenti pulmonari kienet ta' 0.91 avvenimenti/sena minn jum 1 sa ġimġha 48 u 0.77 avvenimenti/sena minn ġimġhat 48 sa 96.

Għall-pazjenti li qalbu għal studju 2, in-numru tal-avvenimenti kien, globalment, baxx.

Studju 6 evalwa 69 pazjent li kellhom 6 snin jew aktar; 53 (76.8%)pazjent kellhom il-mutazzjoni *F508del* fit-tieni allele. Il-varjant kkonfermat ta' *R117H poly-T* kien *5T* fi 38 pazjent u *7T* f'16-il pazjent. Fil-linja bażi, il-medja tal- $FEV_1$  imbassar kienet ta' 73% (medda: 32.5% sa 105.5%) u l-età medja kienet ta' 31 snin (medda: 6 sa 68 sena). Il-bidla assoluta medja mil-linja bażi sa ġimġha 24 fil-perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar (punt aħħari tal-effikaċja primarja) kienet ta' 2.57 punti perċentwali fil-grupp ta' ivacaftor u 0.46 punti perċentwali fil-grupp tal-plaċebo. Id-differenza stmata fit-trattament għal ivacaftor kontra l-plaċebo kienet ta' 2.1 punti perċentwali (95% CI -1.1, 5.4).

Analizi ta' sottogrupp ippjanata minn qabel twettqet f'pazjenti li kellhom 18-il sena u aktar (26 pazjent fuq plaċebo u 24 fuq ivacaftor). It-trattament b'ivacaftor irriżulta f'bidla assoluta medja fil-perċentwali tal- $FEV_1$  imbassar sa ġimġha 24 ta' 4.5 punti perċentwali fil-grupp ta' ivacaftor kontra -0.46 punti perċentwali fil-grupp tal-plaċebo. Id-differenza stmata fit-trattament għal ivacaftor kontra l-plaċebo kienet ta' 5.0 punti perċentwali (95% CI 1.1, 8.8).

Fl-analizi tas-sottogrupp f'pazjenti b'varjant ġenetiku ta' *R117H-5T* ikkonfermat, id-differenza fil-bidla assoluta medja mil-linja bażi sa ġimġha 24 fil-perċentwali ta'  $FEV_1$  imbassar bejn ivacaftor u l-plaċebo kienet 5.3% (95% CI 1.3, 9.3) F'pazjenti b'varjant ġenetiku ta' *R117H-7T* ikkonfermat, id-differenza fit-trattament bejn ivacaftor u l-plaċebo kienet ta' 0.2% (95% CI -8.1, 8.5).

Għal varjabbli tal-effikaċja sekondarji, ma ġew osservati l-ebda differenzi għal ivacaftor meta mqabbel ma' plaċebo fil-bidla assoluta mil-linja bażi fil-BMI f'ġimġha 24 jew fiż-żmien sakemm seħħ l-ewwel aggravament pulmonari. Id-differenzi fit-trattament ġew osservati fil-bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju CFQ-R waqt ġimġha 24 (id-differenza fit-trattament ta' ivacaftor meta mqabbel ma' plaċebo kienet ta' 8.4 [95% CI 2.2, 14.6] punti) u għall-bidla medja mil-linja bażi fil-chloride fl-għaraq (ara Effetti farmakodinamiċi).

*Studju 7: studju f'pazjenti pedjatriċi b'CF li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin, b'mutazzjoni G551D jew mutazzjoni oħra gating*

Il-profil farmakokinetiku, is-sigurtà u l-effikaċja ta' ivacaftor f'34 pazjent b'CF li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin, li kellhom mutazzjoni *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* jew *S549R* fil-gene *CFTR* ġew evalwati fi studju b'ivacaftor, mhux ikkontrollat, li dam 24 ġimġha (pazjenti li jiżnu inqas minn 14 kg irċivew ivacaftor 50 mg, u pazjenti li jiżnu 14 kg jew aktar irċivew ivacaftor 75 mg). Ivacaftor inghata mill-ħalq kull 12-il siegħa b'ikel li kien fih ix-xaħam flimkien mat-terapiji tagħhom preskritti għal CF.

Il-pazjenti fi studju 7 kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin (età medja ta' 3 snin). Sitta u għoxrin pazjent mill-34 li kienu rreġistrati (76.5%) kellhom ġenotip *CFTR G551D/F508del*, b'2 pazjenti biss li kellhom mutazzjoni non-*G551D* (*S549N*). Il-medja (SD) ta' chloride fl-għaraq fil-linja bażi (n=25) kienet ta' 97.88 mmol/L (14.00). Il-medja (SD) tal-valur ta' elastase-1 fl-ippurgar fil-linja bażi (n=27) kienet ta' 28 µg/L (95).

Il-punt aħhari primarju tas-sigurtà ġie evalwat sa ġimġha 24 (ara sezzjoni 4.8). Il-punti aħharin tal-effikaċja sekondarji u esploratorji evalwati kienu l-bidla assoluta mil-linja bażi fil-chloride fl-għaraq sa 24 ġimġha ta' trattament, il-bidla assoluta mil-linja bażi fil-piż, l- indici tal-massa tal-ġisem (BMI), u l-istatura (appoġġjata mill-punteġġi z tal-piż, BMI u tal-istatura) wara 24 ġimġha ta' trattament, u l-kejl tal-funzjoni tal-frixa bħal elastase-1 fl-ippurgar. Dejta dwar il-perċentwali ta' FEV<sub>1</sub> imbassar (punt aħhari esploratorju) kienet disponibbli għal 3 pazjenti fil-grupp ta' ivacaftor 50 mg, u għal 17-il pazjent fil-grupp tad-dożaġġ ta' 75 mg.

Il-medja (SD) globali (iż-żewġ gruppi ta' dożaġġ b'ivacaftor ikkombinati) tal-bidla assoluta mil-linja bażi fil-BMI f'ġimġha 24 kienet ta' 0.32 kg/m<sup>2</sup> (0.54) u l-medja (SD) globali tal-bidla fil-BMI għall-punteġġ z tal-età kienet ta' 0.37 (0.42). Il-medja (SD) globali tal-bidla fl-istatura għall-punteġġ z għall-età kienet ta' -0.01 (0.33). Il-medja (SD) globali tal-bidla mil-linja bażi f'elastase-1 fl-ippurgar (n=27) kienet ta' 99.8 µg/g (138.4). Sitt pazjenti b'livelli inizjali taħt 200 µg/g kisbu, f'ġimġha 24, livell ta' 200 µg. Il-medja (SD) globali tal-bidla f'perċentwali ta' FEV<sub>1</sub> imbassar mil-linja bażi f'ġimġha 24 (punt aħhari esploratorju) kienet ta' 1.8 (17.81).

#### *Studju 8: studju f'pazjenti pedjatriċi b'CF li kellhom inqas minn 24 xahar*

Il-profil farmakokinetiku, is-sigurtà, u l-effikaċja ta' ivacaftor f'pazjenti b'CF li kellhom 4 xhur sa inqas minn 24 xahar kienu evalwati f'koorti komplut ta' pazjenti fi studju kliniku kontinwu ta' fażi 3, open-label, li dam 24 ġimġha u sar fuq pazjenti li kellhom inqas minn 24 xahar (Studju 8).

Parti B ta' studju 8 irreġistrat 19-il pazjent li kellhom 12-il xahar sa inqas minn 24 xahar (età medja ta' 15.2 xhur fil-linja bażi), bi 18-il pazjent ilestu l-perjodu ta' trattament li dam 24 ġimġha, 11-il pazjent li kellhom 6 xhur sa inqas minn 12-il xahar (età medja ta' 9.0 xhur fil-linja bażi) bil-11-il pazjent kollha jlestu l-perjodu ta' trattament li dam 24 ġimġha, u 6 pazjenti li kellhom 4 xhur sa inqas minn 6 xhur (età medja ta' 4.5 xhur fil-linja bażi) bis-6 pazjenti kollha jlestu l-perjodu ta' trattament li dam 24 ġimġha. Il-pazjenti rċevew ivacaftor 25 mg, 50 mg jew 75 mg skont l-età u l-piż tal-ġisem tagħhom f'kull viżta ta' studju (ara sezzjoni 4.2). Ivacaftor inġhata oralment kull 12-il siegħa b'ikel li kien fih ix-xaħam. Il-pazjenti komplew bit-terapiji tagħhom standard ta' trattament preskritt għall-CF.

F'parti B ta' studju 8 il-punt aħhari primarju ta' sigurtà kien evalwat fuq 24 ġimġha (ara sezzjoni 4.8). Il-punti aħharin sekondarji kienu evalwazzjoni tal-farmakokinetika u l-bidla assoluta mil-linja bażi tal-chloride fl-għaraq fuq 24 ġimġha ta' trattament (ara Effetti farmakodinamiċi). Il-punti aħharin terzjarji kienu jinkludu kejl ta' effikaċja bħal elastase-1 fl-ippurgar (Faecal Elastase-1) u parametri tat-tkabbir.

Għal pazjenti li kellhom 4 xhur sa inqas minn 24 ġimġha, bil-valuri kemm tal-linja bażi kif ukoll ta' ġimġha 24 disponibbli, il-medji (SD) tal-punteġġi z tal-piż tal-ġisem għall-età, tul għall-età, u piż tal-ġisem għat-tul huma pprovduti f'Tabella 7.

**Tabella 7: Effett ta' ivacaftor fuq il-parametri tat-tkabbir f'pazjenti li kellhom 4 xhur sa inqas minn 24 xahar bil-valuri fil-linja bażi u f'ġimġha 24**

Parametru	Numru ta' pazjenti	Linja Bażi		Bidla assoluta f'ġimġha 24	
		Medja (SD)	Medjan (min, mas)	Medja (SD)	Medjan (min, mas)
Punteġġ z tal-piż tal-ġisem għall-età	35	0.17 (0.85)	0.20 [-1.92, 1.79]	0.33 (0.53)	0.26 [-0.54, 1.63]
Punteġġ z tat-tul għall-età	34	0.06 (1.03)	0.12 [-1.99, 2.79]	0.32 (0.92)	0.47 [-1.81, 3.38]
Punteġġ z tal-piż tal-ġisem għat-tul	34	0.24 (1.01)	0.26 [-1.72, 2.16]	0.24 (0.98)	0.29 [-2.04, 2.22]

F'pazjenti li kellhom 4 xhur sa inqas minn 24 xahar, li kellhom kemm il-valuri fil-linja bażi u kemm dawk ta' ġimġha 24 disponibbli, 18-il pazjent kellhom insuffiċjenza fil-frixa fil-linja bażi (definita bħala elastase-1 fl-ippurgar <200 µg/g) b'valuri medji (SD) ta' elastase-1 fl-ippurgar fil-linja bażi u f'ġimġha 24 ta' 25.5 µg/g (27.6) u 253.6 µg/g (128.3), rispettivament (bidla assoluta medja [SD] ta'

228.41 µg/g [128.3]). Ir-rizultati kienu konsistenti fil-koorti kemm tat-12-il xahar sa inqas minn 24 xahar, f'dak ta' 6 xhur sa inqas minn 12-il xahar, u f'dak ta' 4 xhur sa inqas minn 6 xhur.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riziultati tal-istudji b'Kalydeco f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'fibrozi ċistika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' ivacaftor hi simili bejn voluntiera adulti b'saħħithom u pazjenti b'CF.

Wara l-għoti mill-ħalq ta' doži waħidhom ta' 150 mg lil voluntiera b'saħħithom wara li kienu kielu, il-medja (±SD) għall-AUC u s-C<sub>max</sub> kienu ta' 10600 (5260) ng\*hr/mL u 768 (233) ng/mL, rispettivament. Wara dożaġġ kull 12-il siegħa, il-konċentrazzjonijiet ta' ivacaftor fil-plażma fl-istat fiss intlaħqu sa jiem 3 sa 5, bi proporzjon ta' akkumulazzjoni li jvarja minn 2.2 sa 2.9.

### Assorbiment

Wara l-għoti ta' doži multipli orali ta' ivacaftor, l-esponiment għal ivacaftor ġeneralment żdied ma' doża minn 25 mg kull 12-il siegħa sa 450 mg kull 12-il siegħa. Meta nġhata ma' ikel li fih ix-xaħam, l-esponiment ta' ivacaftor żdied b'madwar minn 2.5 sa 4 darbiet. Għalhekk, ivacaftor għandu jingħata ma' ikel li jkun fih ix-xaħam. Il-medjan (medda) tat-t<sub>max</sub> hu ta' madwar 4.0 (3.0; 6.0) sigħat wara li wiehed ikun kiel.

Il-granijiet ta' ivacaftor (qratas ta' 2 × 75 mg) kellhom bijodisponibilità bħall-pillola ta' 150 mg meta nġhataw ma' ikel li kien fih ix-xaħam lil individwi adulti b'saħħithom. Il-proporzjon medju tal-geometric least-squares (90% CI) għall-granijiet meta mqabbla mal-pilloli kien ta' 0.951 (0.839, 1.08) għal AUC<sub>0-∞</sub> u 0.918 (0.750, 1.12) għal C<sub>max</sub>. L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' ivacaftor hu simili għaż-żewġ formulazzjonijiet, i.e., pilloli u granijiet.

### Distribuzzjoni

Ivacaftor jeħel b'rata ta' madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament ma' alpha 1-acid glycoprotein u mal-albumina. Ivacaftor ma jeħilx maċ-ċelluli ħomor tad-demem tal-bniedem. Wara l-għoti mill-ħalq ta' ivacaftor 150 mg kull 12-il siegħa għal 7 ijiem f'voluntiera b'saħħithom wara li kielu, il-medja (±SD) għal volum apparenti ta' distribuzzjoni kienet ta' 353 (122) L.

### Bijotrasformazzjoni

Ivacaftor jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li ivacaftor jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A. M1 u M6 huma ż-żewġ metaboliti maġġuri ta' ivacaftor fil-bnedmin. M1 għandu madwar wiehed minn sitta tal-potenza ta' ivacaftor u hu kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M6 għandu inqas minn wiehed minn kull ħamsin tal-potenza ta' ivacaftor u mhux ikkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv.

L-effett tal-ġenotip eterożigotiku CYP3A4\*22 fuq l-esponiment għal ivacaftor huwa konsistenti mal-effett tal-għoti flimkien ta' inibitur dgħajjed ta' CYP3A4, li mhux ikkunsidrat li hu farmakoloġikament rilevanti. L-ebda aġġustament fid-doża ta' ivacaftor mhux meħtieġ neċessarju. L-effett f'pazjenti bil-ġenotip omożigotiku CYP3A4\*22 huwa mistenni li jkun aktar b'saħħtu. Madankollu, m'hemm l-ebda *data* disponibbli għal dawn il-pazjenti.

### Eliminazzjoni

Wara l-għoti mill-ħalq f'voluntiera b'saħħithom, il-maġġoranza ta' ivacaftor (87.8%) ġiet eliminata fl-ippurġar wara konverżjoni metabolika. Il-metaboliti maġġuri M1 u M6 kienu jammontaw għal

madwar 65% tad-doża totali eliminata bi 22% bhala M1 u 43% bhala M6. Kien hemm tnehhija negligibbli fl-awrina ta' ivacaftor bhala l-kompost principlali mhux mibdul. Il-half-life terminali apparenti kienet ta' madwar 12-il siegħa wara doża waħda wara li l-persuna kienet kielek. It-tnehhija apparenti (CL/F) ta' ivacaftor kienet simili għal individwi b'saħħithom u pazjenti b'CF. Il-medja ( $\pm$ SD) CL/F għal doża waħda ta' 150 mg kienet ta' 17.3 (8.4) L/siegħa f'individwi b'saħħithom.

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' ivacaftor hi generalment lineari fir-rigward tal-ħin jew doża li tvarja minn 25 mg sa 250 mg.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-fwied*

Wara doża waħda ta' 150 mg ta' ivacaftor, persuni adulti b'indeboliment moderat fil-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh Klassi B, punteġġ 7 sa 9) kellhom  $C_{max}$  ta' ivacaftor simili (medja [ $\pm$ SD] ta' 735 [331] ng/mL), iżda kellhom żieda ta' madwar id-doppju fl-AUC<sub>0-∞</sub> ta' ivacaftor (medja [ $\pm$ SD] ta' 16800 [6140] ng\*hr/mL) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom li tqabblu skont id-demografija. Simulazzjonijiet għat-tbassir tal-esponiment fl-istat fiss ta' ivacaftor urew li bit-tnaqqis tad-dożaġġ minn 150 mg q12h għal 150 mg darba kuljum, adulti b'indeboliment moderat tal-fwied se jkollhom valuri komparabbli ta'  $C_{min}$  fl-istat fiss bħal daww miksuba b'doża ta' 150 mg q12h f'adulti mingħajr indeboliment tal-fwied. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, huwa rakkomandat kors modifikat ta' Kalydeco bhala monoterapija għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

L-impatt ta' indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C, punteġġ 10 sa 15) fuq il-farmakokinetika ta' ivacaftor ma ġiex studjat. Il-kobor taż-żieda fl-esponimenti f'dawn il-pazjenti mhux magħruf iżda hu mistenni li jkun ogħla milli dak osservat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. L-użu ta' Kalydeco f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied għalhekk mhuwiex rakkomandat ħlief jekk il-benefiċċji jiżbqu r-riskji (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif.

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi b'ivacaftor f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi. Fi studju farmakokinetiku fil-bnedmin, kien hemm eliminazzjoni minima ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu fl-awrina (6.6% biss tar-radjuattività totali ġiet irkuprata fl-awrina). Kien hemm tnehhija negligibbli fl-awrina ta' ivacaftor bhala l-kompost principlali mhux mibdul (inqas minn 0.01% wara doża orali ta' 500 mg waħidha).

L-ebda aġġustamenti mhuma rakkomandati għal pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi. Madankollu, il-kawtela hi rakkomandata meta ivacaftor jingħata lil pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina inqas minn jew ugwali għal 30 mL/min) jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

##### *Razza*

Ir-razza ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' ivacaftor f'pazjenti bojod (n=379) u mhux bojod (n=29) abbażi ta' analiżi tal-PK fil-popolazzjoni.

##### *Sess tal-persuna*

Il-parametri farmakokinetiċi ta' ivacaftor huma simili fl-irġiel u n-nisa.

Provi kliniċi ta' ivacaftor bħala monoterapija ma kinux jinkludu numri suffiċjenti ta' pazjenti li kellhom 65 sena jew iktar biex jiġi stabbilit jekk il-parametri farmakokinetiċi huma simili jew le għal dawk f'adulti iżgħar.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-esponiment imbassar ta' ivacaftor ibbażat fuq il-koncentrazzjonijiet osservati ta' ivacaftor fl-istudji ta' fażi 2 u 3 kif determinat bl-użu ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, qed jiġi pprezentat skont il-grupp ta' età f'Tabella 8.

**Tabella 8: Medja (SD) tal-esponiment ta' ivacaftor skont il-grupp ta' età**

Grupp ta' età	Doża	C <sub>min, ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>τ,ss</sub> (ng*h/mL)
4 xhur sa inqas minn 6 xhur (≥ 5 kg)	25 mg q12h	371 (183)	6480 (2520)
6 xhur sa inqas minn 12-il xahar (5 kg sa < 7 kg)*	25 mg q12h	336	5410
6 xhur sa inqas minn 12-il xahar (7 kg sa < 14 kg)	50 mg q12h	508 (252)	9140 (4200)
12-il xahar sa inqas minn 24 xahar (7 kg sa < 14 kg)	50 mg q12h	440 (212)	9050 (3050)
12-il xahar sa inqas minn 24 xahar (≥ 14 kg sa < 25 kg)	75 mg q12h	451 (125)	9600 (1800)
Tfal minn 2 sa 5 snin (< 14 kg)	50 mg q12h	577 (317)	10500 (4260)
Tfal minn 2 sa 5 snin (≥ 14 kg sa < 25 kg)	75 mg q12h	629 (296)	11300 (3820)
Tfal minn 6 sa 11-il sena <sup>†</sup> (≥ 14 kg sa < 25 kg)	75 mg q12h	641 (329)	10760 (4470)
Tfal minn 6 sa 11-il sena <sup>†</sup> (≥ 25 kg)	150 mg q12h	958 (546)	15300 (7340)
Tfal minn 12 sa 17-il sena	150 mg q12h	564 (242)	9240 (3420)
Adulti (≥ 18-il sena)	150 mg q12h	701 (317)	10700 (4100)

\* Valuri bbażati fuq data minn pazjent wiehed; devjazzjoni standard mhix irrapportata.

<sup>†</sup> Esponimenti fi tfal li kellhom minn 6 sa 11-il sena, hu tbassir ibbażat fuq simulazzjonijiet mill-mudell tal-PK tal-popolazzjoni, bl-użu ta' dejta miksuba għal dan il-grupp ta' età.

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeniu riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

#### Tqala u fertilità

Ivacaftor kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir fil-piżijiet tal-vexxikuli seminali, ma' tnaqqis fl-indiċi globali tal-fertilità u fin-numru ta' tqaliet fin-nisa mghammra ma' rġiel ittrattati, u tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' corpora lutea u siti ta' impjantazzjoni bi tnaqqis sussegwenti fid-daqs medju tal-boton u fin-numru medju tal-embrijuni vijabbli għal kull boton fin-nisa ttrattati. Il-Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) għas-sejbiet tal-fertilità jipprovdi livell ta' esponiment sistemiku ta' madwar 4 darbiet aktar tal-esponiment ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta mogħti bħala monoterapija b'ivacaftor fil-bnedmin adulti fid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin (MRHD, *maximum recommended human dose*). It-trasferiment mill-plaċenta ta' ivacaftor kien osservat f'firien u fniek tqal.

#### L-iżvilupp tat-twelid u wara t-twelid

Ivacaftor naqqas l-indiċi tas-sopravivenza u tat-treddiġh u kkwazja tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ. In-NOAEL għall-vijabilità u l-iżvilupp fil-frieħ jipprovdi livell ta' esponiment ta' madwar 3 darbiet

aktar mill-esponiment sistemiku ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta mogħti bħala monoterapija b'ivacaftor fil-bnedmin adulti fl-MRHD.

### Studji ta' annimali ġuvenili

Sejbiet ta' katarretti ġew osservati f'firien ġuvenili li ngħataw doża minn jum 7 sa 35 wara t-twelid fil-livelli ta' esponiment ta' ivacaftor ta' 0.22 darbiet tal-MRHD ibbażata fuq l-esponiment sistemiku ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta mogħti bħala monoterapija b'ivacaftor. Din is-sejba ma gietx osservata f'feti li twieldu minn firien nisa li ġew ittrattati b'ivacaftor f'jiem 7 sa 17 tat-tqala, fi frieh tal-firien li ġew esposti għal ivacaftor permezz tal-halib li xorbu sa jum 20 wara t-twelid, f'firien li kellhom 7 ġimghat, u lanqas fi klieb li kellhom minn 3.5 sa 5 xhur ittrattat b'ivacaftor. Ir-rilevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Silica, colloidal anhydrous  
Croscarmellose sodium  
Hypromellose acetate succinate  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate  
Mannitol  
Sucralose  
Sodium laurilsulfate (E487)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

Ġaladarba jithallat, intwera li t-taħlita tkun stabbli għal siegħa.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Qartas Biaxially Oriented Polyethylene Terephthalate/Polyethylene/Fojl/Polyethylene (BOPET/PE/Fojl/PE).

Daqs tal-pakkett ta' 56 qartas (fih 4 kartieri individwali b'14-il qartas f'kull kartiera).

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.



**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 Lulju 2012  
Data tal-aħħar tiġdid: 28 April 2017

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Almac Pharma Services Ltd.  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co. Armagh BT63 5UA  
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
Studju fit-tul dwar l-effettività biex iqabbel il-progressjoni tal-marda fost tfal b'CF li għandhom mutazzjoni gating CFTR speċifika u li jkollhom minn sentejn sa 5 snin meta jinbeda t-trattament b'Kalydeco, kontra l-progressjoni tal-marda fost koorti mqabbel ta' tfal b'CF fl-istess ħin, li qatt ma rċievew trattament b'Kalydeco.	<p>Analizi interim 1: Diċembru 2017</p> <p>Analizi interim 2: Diċembru 2019</p> <p>Analizi interim 3: Diċembru 2021</p> <p>Rapport finali: Diċembru 2023</p>

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA – PAKKETT TA' 56 PILLOLA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita  
ivacaftor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 150 mg ta' ivacaftor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Ħudha ma' ikel li jkun fih ix-xaħam.

Taqsamx, tomgħodx u thollx il-pilloli.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kalydeco 150 mg pilloli

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI – PAKKETT TA' 56 PILLOLA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 150 mg pilloli  
ivacaftor

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHALL-KARD BIL-FOLJI – PAKKETT TA' 28 PILLOLA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita  
Ivacaftor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 150 mg ta' ivacaftor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.

Ħudha ma' ikel li jkun fih ix-xaħam.

Taqsamx, tomgħodx u thollx il-pilloli.

Dahħal it-tab taht biex taghlaq

Iftaħ

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kalydeco 150 mg pilloli

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARD BIL-FOLJI - PAKKETT TA' 28 PILLOLA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita  
ivacaftor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 150 mg ta' ivacaftor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

7 pilloli

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.

Ħudha ma' ikel li jkun fih ix-xaħam.

Taqsamx, tomgħodx u thollx il-pilloli.

T T L E H Ġ S H

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI - PAKKETT TA' 28 PILLOLA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Kalydeco 150 mg pilloli  
ivacaftor

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Vertex

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHALL-KARD BIL-FOLJI – PAKKETT TA' 28 PILLOLA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 75 mg pilloli miksija b'rita  
Ivacaftor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 75 mg ta' ivacaftor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.

Hudha ma' ikel li jkun fih ix-xaħam.

Taqsamx, tomgħodx u thollx il-pilloli.

Dahħal it-tab taht biex taghlaq

Iftaħ

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/007

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kalydeco 75 mg pilloli

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARD BIL-FOLJI - PAKKETT TA' 28 PILLOLA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 75 mg pilloli miksija b'rita  
ivacaftor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 75 mg ta' ivacaftor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

7 pilloli

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.

Ħudha ma' ikel li jkun fih ix-xaħam.

Taqsamx, tomgħodx u thollx il-pilloli.

T T L E H Ġ S H

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/007

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI - PAKKETT TA' 28 PILLOLA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 75 mg pilloli  
ivacaftor

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Vertex

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHALL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita  
ivacaftor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 150 mg ta' ivacaftor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Ħudha ma' ikel li jkun fih ix-xaħam.

Taqsamx, tomgħodx u thollx il-pilloli.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kalydeco 150 mg pilloli

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita  
ivacaftor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 150 mg ta' ivacaftor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHALL-QARTAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 25 mg granijiet f'qartas  
ivacaftor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull qartas ta' granijiet fih 25 mg ta' ivacaftor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet f'qartas

56 qartas

4 kartieri individwali b'14-il qartas f'kull kartiera

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Hallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkunu adattati għall-età li jkun fit-temperatura tal-kamra jew taħt it-temperatura tal-kamra, u kkunsmah kompletament.

Uża fi żmien siegħa wara li tħalltu, eżatt qabel jew wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaham.

Erfa' hawn biex tiftaħ

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.



**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kalydeco 25 mg granijiet

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**

### **KARTIERA GHALL-QARTAS**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 25 mg granijiet f' qartas  
ivacaftor

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull qartas ta' granijiet fih 25 mg ta' ivacaftor.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet f' qartas

14-il qartas

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Ħallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkunu adattati għall-età li jkun fit-temperatura tal-kamra jew taħt it-temperatura tal-kamra, u kkunsmah kompletament.

Uża fi żmien siegħa wara li tħalltu, eżatt qabel jew wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaħam.

Uża d-doži kollha ta' 7 ijiem qabel ma tibda kartiera ġdida.

Filgħodu

Filgħaxija

T T L E H Ġ S H

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**QRATAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Kalydeco 25 mg granijiet  
ivacaftor  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHALL-QARTAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 50 mg granijiet f'qartas  
ivacaftor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull qartas ta' granijiet fih 50 mg ta' ivacaftor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet f'qartas

56 qartas

4 kartieri individwali b'14-il qartas f'kull kartiera

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Hallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkunu adattati għall-età li jkun fit-temperatura tal-kamra jew taħt it-temperatura tal-kamra, u kkunsmah kompletament.

Uża fi żmien siegħa wara li tħalltu, eżatt qabel jew wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaham.

Erfa' hawn biex tiftaħ

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kalydeco 50 mg granijiet

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

PC  
SN  
NN



## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**

### **KARTIERA GHALL-QARTAS**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 50 mg granijiet f' qartas  
ivacaftor

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull qartas ta' granijiet fih 50 mg ta' ivacaftor.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet f' qartas

14-il qartas

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Ħallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkunu adattati għall-età li jkun fit-temperatura tal-kamra jew taħt it-temperatura tal-kamra, u kkunsmah kompletament.

Uża fi żmien siegħa wara li tħalltu, eżatt qabel jew wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaħam.

Uża d-doži kollha ta' 7 ijiem qabel ma tibda kartiera ġdida.

Filgħodu

Filgħaxija

T T L E H Ġ S H

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
QRATAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Kalydeco 50 mg granijiet  
ivacaftor  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA GHALL-QARTAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 75 mg granijiet f'qartas  
ivacaftor

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull qartas ta' granijiet fih 75 mg ta' ivacaftor.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet f'qartas

56 qartas

4 kartieri individwali b'14-il qartas f'kull kartiera

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Hallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkunu adattati għall-età li jkun fit-temperatura tal-kamra jew taħt it-temperatura tal-kamra, u kkunsmah kompletament.

Uża fi żmien siegħa wara li tħalltu, eżatt qabel jew wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaham.

Erfa' hawn biex tiftaħ

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kalydeco 75 mg granijiet

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**

### **KARTIERA GHALL-QARTAS**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kalydeco 75 mg granijiet f'qartas  
ivacaftor

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull qartas ta' granijiet fih 75 mg ta' ivacaftor.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet f'qartas

14-il qartas

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Ħallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkunu adattati għall-età li jkun fit-temperatura tal-kamra jew taħt it-temperatura tal-kamra, u kkunsmah kompletament.

Uża fi żmien siegħa wara li tħalltu, eżatt qabel jew wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaham.

Uża d-doži kollha ta' 7 ijiem qabel ma tibda kartiera ġdida.

Filgħodu

Filgħaxija

T T L E H Ġ S H

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/12/782/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**QRATAS**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Kalydeco 75 mg granijiet  
ivacaftor  
Użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Kalydeco 75 mg pilloli miksija b'rita**  
**Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita**  
ivacaftor

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Kalydeco u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kalydeco
3. Kif għandek tiehu Kalydeco
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kalydeco
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Kalydeco u għalxiex jintuża

Kalydeco fih is-sustanza attiva ivacaftor. Ivacaftor jaġixxi fil-livell tas-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), proteina li tiffurma kanal fil-wiċċ taċ-ċellula li jippermetti l-moviment ta' partiċelli bħal chloride fi u 'l barra miċ-ċellula. Minhabba l-mutazzjonijiet fil-gene *CFTR* (ara hawn taħt), il-moviment tal-chloride jonqos f'dawk b'fibrozi ċistika (CF). Ivacaftor jgħin ċerti proteini mhux normali ta' CFTR jifflu aktar ta' spiss biex itejbu l-moviment tal-chloride fi u 'l barra miċ-ċellula.

Il-pilloli Kalydeco huma indikati:

- Bħala monoterapija għal pazjenti li għandhom 6 snin u aktar u li jiżnu 25 kg jew aktar b'fibrozi ċistika (CF) li għandhom mutazzjoni *R117H CFTR* jew waħda mill-mutazzjonijiet gating li ġejjin fil-gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* jew *S549R*
- Flimkien ma' pilloli tezacaftor/ivacaftor għal pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar b'CF li għandhom żewġ mutazzjonijiet *F508del* fil-gene *CFTR* (omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*) jew li għandhom mutazzjoni *F508del* u ċerti mutazzjonijiet oħra li jirriżultaw f'ammont u/jew funzjoni mnaqqa tal-proteina CFTR (eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* b'mutazzjoni tal-funzjoni residwa (RF, *residual function*)). Jekk ġejt preskritt Kalydeco li għandu jittiehed flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor, aqra l-fuljett ta' tagħrif ta' dan tal-aħħar. Dan fih informazzjoni importanti dwar kif għandek tiehu dawn iż-żewġ medicini.
- Flimkien ma' pilloli ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor għal pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar li għandhom CF, b'mill-inqas mutazzjoni *F508del* waħda fil-gene *CFTR*. Jekk ġejt preskritt Kalydeco li għandu jittiehed flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, aqra l-fuljett ta' tagħrif ta' dan tal-aħħar. Dan fih informazzjoni importanti dwar kif għandek tiehu dawn iż-żewġ medicini.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kalydeco

### Tihux Kalydeco

- jekk inti allergiku għal ivacaftor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Kalydeco.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-fwied jew kellek problemi tal-fwied fil-passat. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġustalek id-doża.

- Żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demmm ġew osservati f'xi nies li kienu qed jirċievu Kalydeco (wahdu jew flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk għandek kwalunkwe minn dawn is-sintomi, li jistgħu jkunu sinjal ta' problemi tal-fwied:
  - Uġiġh jew skonfort fin-zona tan-naħa ta' fuq tal-lemin tal-istonku (żona addominali)
  - Sfura tal-ġilda jew tal-parti l-bajda tal-ġhajnejn
  - Telf ta' aptit
  - Dardir jew rimettar
  - Awrina skura

It-tabib tiegħek ser jagħmel xi testijiet tad-demmm biex jiċċekkja l-fwied tiegħek qabel u waqt it-trattament, partikularment matul l-ewwel sena u speċjalment jekk it-testijiet tad-demmm tiegħek urew enzimi tal-fwied għolja fil-passat.

- Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-kliewi jew kellek problemi tal-kliewi fil-passat.
- Kalydeco (wahdu jew flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) mhux rakkomandat jekk sarlek trapjant ta' organu.
- Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tuża kontraċezzjoni ormonali – pereżempju, nisa li qed jużaw il-pillola kontraċettiva. Dan jista' jfisser li għandek probabbiltà akbar li jkollok ir-raxx waqt li tkun qed tiehu Kalydeco flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- Anormalità tal-lenti tal-ġhajn (katarretti) mingħajr ebda effett fuq il-vista ġiet osservata f'xi tfal u adolexxenti ttrattati b'Kalydeco (wahdu jew flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). It-tabib tiegħek jista' jwettaq xi eżamijiet tal-ġhajnejn qabel u matul it-trattament b'ivacaftor.
- Kalydeco (wahdu jew flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) għandu jintuża biss jekk għandek wahda mill-mutazzjonijiet fil-ġene *CFTR* tiegħek indikati f'sezzjoni 1 (X'inhu Kalydeco u għalxiex jintuża).

### Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal li jkollhom inqas minn 4 xhur għax mhux magħruf jekk ivacaftor huwiex sigur u effettiv f'dawn it-tfal.

Tagħtix din il-medicina flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor lil tfal li jkollhom inqas minn 6 snin jew flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor lil tfal li jkollhom inqas minn 6 snin għax mhux magħruf jekk huwiex magħruf jekk huwiex siguri u effettivi għalihom.

## Mediċini ohra u Kalydeco

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw kif jaħdem Kalydeco jew jagħmluha aktar probabbli li inti jkollok effetti sekondarji. B' mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagġusta d-doża tiegħek jew li inti jkollok bżonn ta' aktar check-ups.

- **Mediċini antifungali** (użati għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali). Dawn jinkludu fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, u voriconazole.
- **Mediċini antibijotiċi** (użati għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi). Dawn jinkludu, clarithromycin, erythromycin, rifabutin, rifampicin, u telithromycin.
- **Mediċini kontra l-epilessija** (użati għat-trattament ta' aċċessjonijiet epilettiċi jew konvulżjonijiet). Dawn jinkludu carbamazepine, phenobarbital, u phenytoin.
- **Mediċini li ġejjin mill-hxejjex**. Dawn jinkludu St. John's wort (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosoppressanti** (użati wara trapjant ta' organu). Dawn jinkludu ciclosporin, everolimus, sirolimus, u tacrolimus.
- **Glycosides kardijaċi** (użati għat-trattament ta' xi kundizzjonijiet tal-qalb). Dawn jinkludu digoxin.
- **Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem** (użati biex jipprevjenu l-emboli fid-demem). Dawn jinkludu warfarin.
- **Mediċini għad-dijabete**. Dawn jinkludu glimepiride u glipizide.
- **Mediċini biex ibaxxu l-pressjoni tad-demem**. Dawn jinkludu verapamil.

## Kalydeco ma' ikel u xorb

Evita ikel u xorb li jkun fih il-grejpfrut waqt it-trattament b'Kalydeco għax dan jista' jżid l-effetti sekondarji ta' Kalydeco billi jżid l-ammont ta' ivacaftor fil-ġisem tiegħek.

## Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. Jista' jkun aħjar li tevita li tuża Kalydeco matul it-tqala, jekk dan ikun possibbli, u t-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi x' inhu l-aħjar għalik u għat-tarbija tiegħek.

Mhux magħruf jekk ivacaftor jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Jekk qed tippjana biex tredda', staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tiehu Kalydeco. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk jirrakkomandax li tieqaf tredda' jew li twaqqaf it-terapija b'ivacaftor. It-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddigh lit-tarbija tiegħek, u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

## Sewqan u thaddim ta' magni

Kalydeco jista' jikkawża li tħossok stordut. Jekk tħossok stordut, issuqx, tużax ir-rotta u thaddimx magni.

## Kalydeco fih il-lactose u s-sodium.

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Kalydeco fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### 3. Kif għandek tiehu Kalydeco

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se jiddetermina liema medicina u doża huma tajbin għalik.

Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ta' Kalydeco huma pprovduti f' Tabella 1.

**Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ**

	Filghodu	Filghaxija
<b>Kalydeco bhala monoterapija</b>		
6 snin jew aktar, $\geq 25$ kg	Pillola waħda ta' Kalydeco ta' 150 mg	Pillola waħda ta' Kalydeco ta' 150 mg
<b>Kalydeco f' kors ikkombinat ma' tezacaftor/ivacaftor</b>		
6 snin sa inqas minn 12-il sena, $< 30$ kg	Pillola waħda ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Pillola waħda ta' Kalydeco ta' 75 mg
6 snin sa inqas minn 12-il sena, $\geq 30$ kg	Pillola waħda ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Pillola waħda ta' Kalydeco ta' 150 mg
12-il sena jew aktar	Pillola ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Pillola waħda ta' Kalydeco ta' 150 mg
<b>Kalydeco flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
6 snin sa inqas minn 12-il sena, $< 30$ kg	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Pillola waħda ta' Kalydeco ta' 75 mg
6 snin sa inqas minn 12-il sena, $\geq 30$ kg	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Pillola waħda ta' Kalydeco ta' 150 mg
12-il sena jew aktar	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Pillola waħda ta' Kalydeco ta' 150 mg

Ħu d-doži ta' filghodu u ta' filghaxija b' intervall ta' bejn wieħed u ieħor 12-il siegħa bejniethom b' ikel li fih ix-xaħam.

Inti trid tkompli tuża l-medicini l-oħra kollha li tuża, hliet jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf tuża xi waħda minnhom.

Jekk għandek problemi tal-fwied, jew moderati jew severi, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jnaqqas id-doża tal-pilloli tiegħek, għax il-fwied tiegħek mhux se jneħhi l-medicina malajr daqs nies li għandhom funzjoni normali tal-fwied.

Din il-medicina hija għal użu orali.

Ibla' l-pillola shiħa. Taqsamx, tomghodx u thollx il-pilloli. Ħu l-pilloli ta' Kalydeco ma' ikel li fih ix-xaħam.

Ikel jew snacks li fihom ix-xaħam jinkludu ikel ippreparat bil-butir jew żjut jew ikel li jkun fih il-bajd. Ikel ieħor li fih ix-xaħam hu:

- Ġobon, ħalib shiħ, prodotti tal-ħalib magħmulin minn ħalib shiħ, jogurt, ċikkulata
- Laħmijiet, ħut żejtni
- Avokado, hummus, prodotti bbażati fuq is-sojja (tofu)
- Ġewż, bars/drinks nutizzjonali li jkun fihom ix-xaħam

## **Jekk tiehu Kalydeco aktar milli suppost**

Jista' jkollok effetti sekondarji, li jinkludu dawk imsemmija f' sezzjoni 4 hawn taht. Jekk dan ikun il-każ, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir. Jekk ikun possibbli, qis li jkollok il-medicina u dan il-fuljett fuqek.

## **Jekk tinsa tiehu Kalydeco**

Ħu d-doża li tkun insejt tiehu jekk ikunu għaddew inqas minn 6 sigħat minn meta tkun insejt tiehu d-doża tiegħek. Inkella, stenna sakemm jasal il-hin għad-doża skedata li jmiss, bħal ma tagħmel is-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

## **Jekk tieqaf tiehu Kalydeco**

Ħu Kalydeco sakemm it-tabib tiegħek jirrakkomanda. Tiqafx hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Effetti sekondarji serji**

Ugħigh fl-istonku (fiż-żaqq) u zieda fl-enzimi tal-fwied fid-demm.

### **Sinjali possibbli ta' problemi tal-fwied**

Żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demm hija komuni f'pazjenti b'CF ġew irrappurtati anke f'pazjenti li kienu qed jieħdu Kalydeco waħdu jew flimkien ma' tezacaftor/ivacaftor jew ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

**F'pazjenti li hadu Kalydeco flimkien ma' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, għet irrappurtata hsara fil-fwied u aggravar tal-funzjoni tal-fwied** f' nies b' mard sever tal-fwied. Id-deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-fwied tista' tkun serja u tista' tirrikjedi li jsir trapijant.

Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi tal-fwied:

- Ugħigh jew skonfort fin-żona tan-naħa ta' fuq tal-lemin tal-istonku (żona addominali)
- Sfura tal-ġilda jew tal-parti l-bajda tal-ghajnejn
- Telf ta' aptit
- Dardir jew rimettar
- Awrina skura
- Ugħigh addominali jew fl-istonku

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji **komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (riħ komuni), li jinkludu wġigh fil-grizmejn u kongestjoni nażali
- Ugħigh ta' ras
- Sturdament
- Dijarea
- Ugħigh fl-istonku jew fiż-żaqq
- Tibdil fit-tip ta' batterji fil-mukus
- Żieda fl-enzimi tal-fwied (sinjali ta' stress fuq il-fwied)

- Raxx

Effetti sekondarji **komuni** (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Imnieher inixxi
- Uġiġh fil-widnejn, skonfort fil-widnejn
- Tisfir fil-widnejn
- Ħmura ġol-widnejn
- Disturb fil-parti ta' ġewwa tal-widna (thossok stordut jew li kollox qed idur bik)
- Problemi fis-sinus (kongestjoni tas-sinus)
- Ħmura fil-grizmejn
- Massa fis-sider
- Thossok imdardar (nawsja)
- Influenza
- Livell baxx ta' zokkor fid-demem (ipoglicemija)
- Tehid anormali tan-nifs (qtuġh ta' nifs u diffikultà biex tiehu n-nifs)
- Gass
- Ponot (akne)
- Ġilda bil-ħakk
- Żieda fil-creatine phosphokinase (sinjal ta' kollass tal-muskolu) li tidher fit-testijiet tad-demem

Effetti sekondarji **mhux komuni** (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Kongestjoni fil-widnejn
- Infjammazzjoni tas-sider
- Tkabbir tas-sider fl-irġiel
- Tibdil jew uġiġh fil-beżżula
- Tharħir
- Żieda fil-pressjoni tad-demem

### Effetti sekondarji ohra fit-tfal u fl-adolexxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti huma simili għal dawk osservati fl-adulti. Madankollu, żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demem jiġu osservati b'mod aktar frekwenti fi tfal żgħar.

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Kalydeco

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-folja u t-tikketta tal-flixkun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.



## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Kalydeco

- Is-sustanza attiva hi ivacaftor.

#### Kalydeco 75 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita ta' 75 mg fiha 75 mg ta' ivacaftor.

#### Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita ta' 150 mg fiha 150 mg ta' ivacaftor.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:

- Qalba tal-pillola: cellulose, microcrystalline, lactose monohydrate, hypromellose acetate succinate, croscarmellose sodium, sodium laurilsulfate (E487), silica, colloidal anhydrous,, u magnesium stearate.
- Kisja: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol (PEG 3350), talc, indigo carmine aluminium lake (E132), u carnauba wax.
- Linka tal-istampar: shellac, iron oxide black (E172), propylene glycol (E1520), u ammonia solution, concentrated.

Ara t-tmien ta' sezzjoni 2 – Kalydeco fih il-lactose u s-sodium.

### Kif jidher Kalydeco u l-kontenut tal-pakkett

Kalydeco 75 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn blu çar, b'forma ta' kapsula, b'daq ta' 12.7 mm × 6.8 mm, u stampati b'“V 75” b'linka sewda fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-ohra.

Id-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin huma disponibbli:

- Pakkett bil-folji li fih 28 pillola miksija b'rita.

Kalydeco 150 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn blu çar, b'forma ta' kapsula, b'daq ta' 16.5 mm × 8.4 mm, u stampati “V 150” b'linka sewda fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-ohra.

Id-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin huma disponibbli:

- Pakkett li jkun fih il-kards bil-folji li fih 28 pillola miksija b'rita.
- Pakkett bil-folji li fih 56 pillola miksija b'rita.
- Flixkun li fih 56 pillola miksija b'rita

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

### Manifattur

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**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/Σίμι/Τηλ/Ρυh:  
+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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Kalydeco 25 mg granijiet f'qartas**  
**Kalydeco 50 mg granijiet f'qartas**  
**Kalydeco 75 mg granijiet f'qartas**  
**ivacaftor**

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-tifel/tifla tiegħek jibdeu jiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għat-tifel/tifla tiegħek.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Kalydeco u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel it-tifel/tifla tiegħek jiehdu Kalydeco
3. Kif għandek tieħu Kalydeco
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kalydeco
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhu Kalydeco u għalxiex jintuża

Kalydeco fiha s-sustanza attiva ivacaftor. Ivacaftor jaġixxi fil-livell tas-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), proteina li tiffurma kanal fil-wiċċ taċ-ċellula li jippermetti l-moviment ta' particelli bħal chloride fi u 'l barra miċ-ċellula. Minħabba l-mutazzjonijiet fil-gene *CFTR* (ara hawn taht), il-moviment tal-chloride jonqos f'dawk b'fibrozi ċistika (CF). Ivacaftor jgħin ċerti proteini mhux normali ta' CFTR jifflu aktar ta' spiss biex itejbu l-moviment tal-chloride fi u 'l barra miċ-ċellula.

Il-granijiet Kalydeco huma indikati għal trattament f'trabi u tfal li għandhom 4 xhur u aktar u jiżnu 5 kg sa inqas minn 25 kg b'fibrozi ċistika (CF) li għandhom mutazzjoni *R117H CFTR* jew waħda mill-mutazzjonijiet gating li ġejjin fil-gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* jew *S549R*

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jiehdu Kalydeco

#### Tagħtix Kalydeco

- lit-tifel/tifla tiegħek jekk huma allergiċi għal ivacaftor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jiehdu Kalydeco.

Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom problemi tal-fwied jew kellhom problemi tal-fwied fil-passat. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tagħhom.

- Żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demmm ġew osservati f'xi nies li kienu qed jirċievu Kalydeco. Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjament jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom kwalunkwe minn dawn is-sintomi, li jistgħu jkunu sinjal ta' problemi tal-fwied:
  - Uġigh jew skonfort fin-żona tan-naħa ta' fuq tal-lemin tal-istonku (żona addominali)
  - Sfura tal-ġilda jew tal-parti l-bajda tal-ghajnejn
  - Telf ta' aptit
  - Dardir jew rimettar
  - Awrina skura

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek tiegħek ser jagħmel xi testijiet tad-demmm biex jiċċekkja l-fwied tat-tifel/tifla tiegħek qabel u waqt it-trattament, partikularment matul l-ewwel sena u speċjalment jekk it-testijiet tad-demmm tiegħu/tagħha wrew li hu/hi kellu/kellha enzimi tal-fwied għolja fil-passat.

- Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk qalulek li t-tifel/tifla tiegħek għandhom problemi tal-kliewi jew li kellhom problemi tal-kliewi fil-passat.
- Kalydeco mhuwiex rakkomandat għal pazjenti li jkun sarilhom trapjant ta' organu.
- Anormalità tal-lenti tal-ghajn (katarretti) mingħajr ebda effett fuq il-vista ġiet osservata f'xi tfal u adolexxenti matul it-trattament b'Kalydeco.  
It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jwettaq xi eżamijiet tal-ghajnejn qabel u matul it-trattament b'ivacaftor.

## Tfal

Tagħtix din il-medicina lil tfal li jkollhom inqas minn 4 xhur għax mhux magħruf jekk ivacaftor huwiex sigur u effettiv f'dawn it-tfal.

## Medicini ohra u Kalydeco

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jużaw, użaw dan l-aħħar jew jistgħu jużaw xi medicini ohra. Xi medicini jistgħu jaffettwaw kif jahdem Kalydeco jew jagħmluha aktar probabbli li inti jkollok effetti sekondarji. B'mod partikulari, għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek ikunu qed jiehdu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jiddeciedi li jaġġusta d-doża tat-tifel/tifla tiegħek jew jekk ikun hemm bżonn ta' aktar check-ups.

- **Medicini antifungali** (użati għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali). Dawn jinkludu fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole u voriconazole.
- **Medicini antibijotiċi** (użati għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi). Dawn jinkludu clarithromycin, erythromycin, rifabutin, rifampicin, u telithromycin.
- **Medicini kontra l-epilessija** (użati għat-trattament ta' accessjonijiet epilettiċi). Dawn jinkludu carbamazepine, phenobarbital, u phenytoin.
- **Medicini li ġejjin mill-ħxejjex**. Dawn jinkludu St. John's wort (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosoppressanti** (użati wara trapjant ta' organu). Dawn jinkludu ciclosporin, everolimus, sirolimus, u tacrolimus.
- **Glycosides kardijaċi** (użati għat-trattament ta' xi kundizzjonijiet tal-qalb). Dawn jinkludu digoxin.

- **Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem** (użati biex jipprevjenu l-emboli fid-demem). Dawn jinkludu warfarin.
- **Mediċini għad-dijabete**. Dawn jinkludu glimepiride u glipizide.
- **Mediċini biex ibaxxu l-pressjoni tad-demem**. Dawn jinkludu verapamil.

### Kalydeco ma' ikel u xorb

Evita li tagħti lit-tifel/tifla tiegħek ikel jew xorb li jkun fih il-grejpfrut waqt it-trattament b'Kalydeco għax dan jista' jżid l-effetti sekondarji ta' Kalydeco billi jżid l-ammont ta' ivacaftor fil-ġisem tat-tifel/tifla tiegħek.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Kalydeco jista' jagħmel lit-tifel/tifla tiegħek storduti. Jekk it-tifel/tifla tiegħek iħossuhom storduti, hu rakkomandat li t-tifel/tifla tiegħek ma jirkibx/tirkibx ir-rota tiegħu/tagħha jew li jagħmlu xi haġa oħra li tkun tehtieg l-attenzjoni sħiħa tiegħu/tagħha.

### Kalydeco fih il-lactose u s-sodium.

Jekk it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qallek li t-tifel/tifla tiegħek għandhom intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel it-tifel/tifla tiegħek jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Kalydeco fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## 3. Kif għandek tiehu Kalydeco

Dejjem agħti lit-tifel/tifla tiegħek din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tagħhom. Iċċekkja mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jstabbilixxi d-doża korretta għat-tifel/tifla tiegħek. It-tifel/tifla tiegħek iridu jkomplu jużaw il-mediċini l-oħra kollha li jużaw, ħlief jekk it-tabib tagħhom jgħidilhom biex jieqfu jużaw xi waħda minnhom.

Rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ ta' Kalydeco huma pprovvuti f'Tabella 1.

**Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal tfal li jkollhom 4 xhur jew aktar**

Età	Piż	Doża	Doża totali ta' kuljum
4 xhur sa inqas minn 6 xhur	5 kg jew aktar	Qartas wiehed ta' Kalydeco ta' granijiet ta' 25 mg li jittiehed mill-ħalq kull 12-il siegħa ma' ikel li jkun fih ix-xaħam	50 mg
6 xhur jew aktar	5 kg sa inqas minn 7 kg	Qartas wiehed ta' Kalydeco ta' granijiet ta' 25 mg li jittiehed mill-ħalq kull 12-il siegħa ma' ikel li jkun fih ix-xaħam	50 mg
	7 kg sa inqas minn 14 kg	Qartas wiehed ta' Kalydeco ta' granijiet ta' 50 mg li jittiehed mill-ħalq kull 12-il siegħa ma' ikel li jkun fih ix-xaħam	100 mg
	14 kg sa inqas minn 25 kg	Qartas wiehed ta' Kalydeco ta' granijiet ta' 75 mg li jittiehed mill-ħalq kull 12-il siegħa ma' ikel li jkun fih ix-xaħam	150 mg
	25 kg jew iktar	Jekk jogħġbok irreferi għall-Fuljett ta' Tagħrif ta' Kalydeco pilloli	

**Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom problemi tal-fwied**, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jkollu bżonn li jnaqqas id-doża ta' Kalydeco għax il-fwied tat-tifel/tifla tiegħek mhux se jnehhi l-medicina malajr kif jigrri fi tfal li jkollhom funzjoni normali tal-fwied.

- **Problemi moderati tal-fwied fi tfal li għandhom 6 xhur jew aktar:** id-doża tista' titnaqqas għal nofs id-doża indikata fit-tabella t'hawn fuq, jgħidli qartas wiehed kuljum.
- **Problemi severi tal-fwied fi tfal li għandhom 6 xhur jew aktar:** l-użu tagħhom mhux rakkomandat iżda t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jiddeċiedi, jekk ikun ta' għid għalihom, li jużaw din il-medicina, f'liema każ id-doża (kif indikata fit-tabella t'hawn fuq) għandha tkun imnaqqsa għal qartas wiehed darba iva darba le.
- **Problemi tal-fwied fi tfal li għandhom bejn 4 u 6 xhur:** l-użu tagħhom mhux rakkomandat iżda t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jiddeċiedi jekk ikunx xieraq li jużaw il-medicina, u jekk iva, jiddeċiedi x' doża għandhom jieħdu.

Kalydeco hu għal użu orali.

Kull qartas hu biex jintuża darba biss.

Kif tagħti Kalydeco lit-tifel/tifla tiegħek:

- Żomm il-qartas bil-granijiet bis-sinjal minn fejn taqta' fin-naħa ta' fuq.
- Ċaqlaq il-qartas bil-mod biex il-kontenut joqgħod.
- Ċarrat jew iftaħ il-qartas billi taqta' minn fuq is-sinjal minn fejn taqta'.
- Ħallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkunu adattati għall-età. L-ikel jew il-likwidu għandhom ikunu fit-temperatura tal-kamra jew f' temperatura iktar baxxa. Xi eżempji ta' ikel artab jew likwidi adattati għall-età jinkludu purè tal-frott jew jogurt tal-ħaxix, zalza tat-tuffieħ, ilma, ħalib, ħalib tas-sider, formula tat-trabi, jew meraq.
- Ġadarba tkun ħallattu, agħti l-prodott lit-tifel/tifla tiegħek immedjatament. Jekk dan ma jkunx possibbli, agħtih fi żmien siegħa wara li tkun ħallattu. Aċċerta ruħek li t-tahlita tiġi kkunsmata kompletament u immedjatament.
- Ikla jew ikla ħafifa li jkun fiha t x-xaħam għandha tingħata lit-tifel/tifla tiegħek eżatt qabel jew eżatt wara d-dożaġġ (xi eżempji huma pprovduti hawn taħt).

Ikel jew snacks li fihom ix-xaħam jinkludu ikel ippreparat bil-butir jew żjut jew ikel li jkun fih il-bajd. Ikel ieħor li fih ix-xaħam hu:

- Ġobon, ħalib shiħ, prodotti tal-ħalib magħmulin minn ħalib shiħ, jogurt, ħalib tas-sider, formula tat-trabi, ċikkulata
- Laħmijiet, ħut żejtni
- Avokado, hummus, prodotti bbażati fuq is-sojja (tofu)
- Ġewż, bars/drinks nutizzjonali li jkun fihom ix-xaħam

### **Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieħdu Kalydeco aktar milli suppost**

It-tifel/tifla tiegħek jista' jkollhom effetti sekondarji, li jinkludu dawk imsemmija f' sezzjoni 4 hawn taħt. Jekk dan ikun il-każ, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek għal parir. Jekk ikun possibbli, qis li jkollok il-medicina tat-tifel/tifla tiegħek u dan il-fuljett fuqek.

### **Jekk tinsa tagħti Kalydeco lit-tifel/tifla tiegħek**

Agħti d-doża li tkun insejt tiehu jekk ikunu għaddew inqas minn 6 sığħat minn meta t-tifel/tifla tiegħek ikunu nsew jieħdu d-doża. Inkella, stenna sakemm jasal il-ħin għad-doża skedata li jmiss tat-tifel/tifla tiegħek, bħal ma tagħmel is-soltu. M'għandekx tagħti doża doppja biex tpatti għal doża li t-tifel/tifla tiegħek ikunu nsew jieħdu.

### **Jekk tieqaf tagħti Kalydeco lit-tifel/tifla tiegħek**

Agħti Kalydeco lit-tifel/tifla tiegħek sakemm it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jirrakkomanda. Tiqafx ħlief jekk it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jgħidlek biex tagħmel dan. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

##### Effetti sekundarji serji

Ugħigh fl-istonku (fiż-żaqq) u zieda fl-enzimi tal-fwied fid-demm.

##### Sinjali possibbli ta' problemi tal-fwied

Żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demm hija komuni f'pazjenti b'CF. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi tal-fwied:

- Ugħigh jew skonfort fin-żona tan-naħa ta' fuq tal-lemin tal-istonku (żona addominali)
- Sfura tal-gilda jew tal-parti l-bajda tal-għajnejn
- Telf ta' aptit
- Dardir jew rimettar
- Awrina skura

Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatement jekk hu/hi jkollhom kwalunkwe minn dawn.

##### Effetti sekundarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (riħ komuni), li jinkludu wġigh fil-grizmejn u kongestjoni nażali
- Ugħigh ta' ras
- Sturdament
- Dijarea
- Ugħigh fl-istonku jew fiż-żaqq
- Tibdil fit-tip ta' batterji fil-mukus
- Żieda fil-livell ta' enzimi fil-fwied (sinjal ta' stress fuq il-fwied)
- Raxx

##### Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Imnieher inixxi
- Ugħigh fil-widnejn, skonfort fil-widnejn
- Tisfir fil-widnejn
- Ħmura ġol-widnejn
- Disturb fil-parti ta' ġewwa tal-widna (thossok stordut jew li kollox qed idur bik)
- Kongestjoni tas-sinus
- Ħmura fil-grizmejn
- Massa fis-sider

##### Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Kongestjoni fil-widnejn
- Infjammazzjoni tas-sider
- Tkabbir tas-sider fl-irġiel
- Tibdil jew ugħigh fil-beżżula

##### Effetti sekundarji oħra fit-tfal u fl-adolexxenti

L-effetti sekundarji fit-tfal u fl-adolexxenti huma simili għal dawk osservati fl-adulti. Madankollu, zieda fl-enzimi tal-fwied fid-demm jigu osservati b'mod aktar frekwenti fi tfal zgħar.

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### 5. Kif taħzen Kalydeco

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-kartiera u l-qartas wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Ġaladarba jithallat, intwera li t-taħlita hi stabbli għal siegħa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

### 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### X'fih Kalydeco

Kalydeco 25 mg granijiet f'qartas:

Is-sustanza attiva hi ivacaftor. Kull qartas fih 25 mg ta' ivacaftor.

Kalydeco 50 mg granijiet f'qartas:

Is-sustanza attiva hi ivacaftor. Kull qartas fih 50 mg ta' ivacaftor.

Kalydeco 75 mg granijiet f'qartas:

Is-sustanza attiva hi ivacaftor. Kull qartas fih 75 mg ta' ivacaftor.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: silica, colloidal anhydrous, croscarmellose sodium, hypromellose acetate succinate, lactose monohydrate, magnesium stearate, mannitol, sucralose u sodium laurilsulfate (E487).

Ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 – Kalydeco fih il-lactose u s-sodium.

#### Kif jidher Kalydeco u l-kontenut tal-pakkett

Kalydeco 25 mg granijiet f'qartas huma ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griz.

Kalydeco 50 mg granijiet f'qartas huma ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griz.

Kalydeco 75 mg granijiet f'qartas huma ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griz.

Il-granijiet huma disponibbli fi qartas.

- Daqs tal-pakkett ta' 56 qartas (fih 4 kartieri individwali b'14-il qartas f'kull kartiera)



## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

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

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

### **Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.