

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di ivacaftor.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 167,2 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Comprese rivestite con film a forma di capsula, di colore azzurro, con "V 150" stampato in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro (16,5 mm x 8,4 mm in forma di compressa modificata).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kalydeco compresse è indicato per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari o superiore a 6 anni e di peso pari o superiore a 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di *gating* (di classe III) nel gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Kalydeco compresse è indicato inoltre per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari o superiore a 18 anni, che hanno una mutazione *R117H* nel gene *CFTR* (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kalydeco deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza di una delle mutazioni di *gating* (di classe III) sopra elencate o una mutazione *R117H* deve essere confermata, prima di iniziare il trattamento, con un metodo di genotipizzazione accurato e validato, in almeno un allele del gene *CFTR*. La fase della variante poli-T identificata con la mutazione *R117H* deve essere determinata in conformità alle raccomandazioni cliniche locali.

Posologia

Adulti, adolescenti e bambini di 6 anni di età e oltre e di peso pari o superiore a 25 kg

La dose raccomandata di Kalydeco compresse è 150 mg, assunta per via orale ogni 12 ore (dose giornaliera totale 300 mg) con alimenti contenenti grassi.

Dimenticanza di una dose

Se il paziente si accorge di avere dimenticato una dose entro 6 ore dall'ora di assunzione abituale, deve essere avvisato di prendere la dose non appena possibile e di prendere poi quella successiva all'ora prevista. Se sono trascorse più di 6 ore dall'ora di assunzione abituale della dose, si deve avvisare il paziente di attendere fino alla dose successiva prevista.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

In caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina), la dose di Kalydeco deve essere ridotta a 150 mg due volte la settimana (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (ad es. fluconazolo, eritromicina), la dose di Kalydeco deve essere ridotta a 150 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani

Nonostante la disponibilità di dati molto limitati per i pazienti anziani con una mutazione *R117H-CFTR* trattati con ivacaftor nello studio 6, non si ritiene necessario un aggiustamento della dose se non in presenza di una concomitante insufficienza epatica moderata. Si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Si raccomanda cautela nell'uso di Kalydeco in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh Classe A). Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh Classe B), si raccomanda una dose ridotta di 150 mg una volta al giorno. Non c'è esperienza sull'uso di Kalydeco in pazienti con insufficienza epatica grave e pertanto l'uso di Kalydeco in tali pazienti non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi. In tali casi, la dose iniziale deve essere 150 mg a giorni alterni. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kalydeco nei bambini di età inferiore a 2 anni con una mutazione di *gating* (di classe III) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Una dose appropriata per i bambini di età inferiore a 6 anni e di peso inferiore a 25 kg non può essere ottenuta con Kalydeco compresse.

L'efficacia di Kalydeco in pazienti di età inferiore a 18 anni con una mutazione *R117H* nel gene *CFTR* non è stata stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Kalydeco deve essere assunto con alimenti contenenti grassi.

Gli alimenti contenenti pompelmo o arancia amara devono essere evitati durante il trattamento con Kalydeco (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti devono essere avvisati di ingerire le compresse intere (non devono cioè masticare, rompere o dissolvere le compresse).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Solo pazienti con FC che avevano una mutazione di *gating* (di classe III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* o una mutazione *R117H* in almeno un allele del gene *CFTR* sono stati inclusi negli studi 1, 2, 5 e 6 (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio 5 sono stati inclusi quattro pazienti con mutazione *G970R*. In tre dei quattro pazienti, la variazione al test del cloruro nel sudore è stata < 5 mmol/l e questo gruppo non ha dimostrato un miglioramento clinicamente rilevante del FEV₁ dopo 8 settimane di trattamento. Non è stato possibile stabilire l'efficacia clinica nei pazienti con mutazione *G970R* del gene *CFTR* (vedere paragrafo 5.1).

I risultati di efficacia derivati da uno studio di Fase 2, in pazienti con FC omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa del FEV₁ nell'arco delle 16 settimane di trattamento con ivacaftor, rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, l'uso di Kalydeco in questi pazienti non è raccomandato.

L'efficacia non è stata dimostrata nei pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni affetti da FC con una mutazione *R117H*, mentre solo due pazienti adolescenti sono stati arruolati nello studio 6 (vedere paragrafo 5.1).

Minori evidenze di un effetto positivo di ivacaftor sono state osservate per i pazienti con una mutazione *R117H-7T* associata a malattia meno severa (vedere paragrafo 5.1). Ove possibile, deve essere determinata la fase della variante poli-T identificata con la mutazione *R117H*, perché può essere utile nel considerare la possibilità di trattamento dei pazienti che presentano una mutazione *R117H* (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sui test della funzione epatica

Un moderato aumento delle transaminasi (alanina transaminasi [ALT] o aspartato transaminasi [AST]) è comune nei soggetti con FC. Negli studi controllati verso placebo (studi 1 e 2), l'incidenza degli aumenti delle transaminasi (> 3 volte il limite superiore della norma [ULN]) è risultata simile tra i soggetti trattati con ivacaftor e i soggetti del gruppo placebo (vedere paragrafo 4.8). Nel sottoinsieme di pazienti con anamnesi positiva per livelli di transaminasi elevati, un aumento dell'ALT o dell'AST è stato riferito con maggiore frequenza nei pazienti trattati con ivacaftor rispetto al placebo. Pertanto, si raccomanda di eseguire i test della funzione epatica per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con ivacaftor, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per tutti i pazienti con anamnesi positiva per livelli di transaminasi elevati si deve considerare un monitoraggio più frequente dei test della funzione epatica.

I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli di transaminasi devono essere tenuti sotto attenta osservazione fino alla risoluzione delle anomalie. La somministrazione deve essere interrotta nei pazienti con ALT o AST maggiore di 5 volte l'ULN. Dopo la risoluzione dell'aumento delle transaminasi, si devono considerare i benefici e i rischi della ripresa del trattamento con Kalydeco.

Insufficienza epatica

L'uso di ivacaftor non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica grave, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi di sovraesposizione. In tali casi, la dose iniziale deve essere 150 mg a giorni alterni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza renale

Si raccomanda cautela nell'uso di ivacaftor in pazienti con insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

Ivacaftor non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere il paragrafo 4.5 per le interazioni con ciclosporina o tacrolimus.

Interazioni con altri medicinali

Induttori del CYP3A4

L'esposizione a ivacaftor può essere ridotta dall'uso concomitante di induttori del CYP3A, con conseguente potenziale perdita di efficacia di ivacaftor. Pertanto, non è raccomandata la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A4

La dose di Kalydeco deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Cataratta

Casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con ivacaftor. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi ed esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile a ivacaftor. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici al basale e durante il trattamento.

Lattosio

Kalydeco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ivacaftor è un substrato di CYP3A4 e CYP3A5. È un debole inibitore del CYP3A e della P-gp e un potenziale inibitore del CYP2C9.

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di ivacaftor:

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di ivacaftor con rifampicina, un potente induttore del CYP3A, ha ridotto l'esposizione a ivacaftor (AUC) dell'89% e quella a M1 in misura minore rispetto a ivacaftor. La somministrazione concomitante con potenti induttori del CYP3A, come rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di induttori del CYP3A da deboli a moderati (ad es. desametasone, prednisone ad alto dosaggio) può diminuire l'esposizione a ivacaftor. Non si raccomanda un aggiustamento della dose per ivacaftor. Quando ivacaftor è somministrato in concomitanza con moderati induttori del CYP3A, i pazienti devono essere monitorati per rilevare un'eventuale riduzione dell'efficacia di ivacaftor.

Inibitori del CYP3A

Ivacaftor è un substrato sensibile del CYP3A. La somministrazione concomitante con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a ivacaftor (misurata come area sotto la curva [AUC]) di 8,5 volte e quella a idrossimetil-ivacaftor (M1) in misura minore rispetto a ivacaftor. Si raccomanda una riduzione della dose di Kalydeco a 150 mg due volte la settimana in caso di somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP3A, come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La somministrazione concomitante con fluconazolo, un moderato inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a ivacaftor di 3 volte e quella a M1 in misura minore rispetto a ivacaftor. Si raccomanda una riduzione della dose di Kalydeco a 150 mg una volta al giorno per i pazienti che assumono moderati inibitori del CYP3A in associazione, come fluconazolo ed eritromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La co-somministrazione di ivacaftor con succo di pompelmo, che contiene uno o più componenti che inibiscono moderatamente il CYP3A, può aumentare l'esposizione a ivacaftor. Gli alimenti contenenti pompelmo o arancia amara devono essere evitati durante il trattamento con Kalydeco (vedere paragrafo 4.2).

Ciprofloxacina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e ivacaftor non ha influito sull'esposizione di ivacaftor. Non è necessario un aggiustamento della dose nel caso in cui Kalydeco sia somministrato in concomitanza con ciprofloxacina.

Medicinali influenzati da ivacaftor:

Substrati di CYP3A, P-gp o CYP2C9

Sulla base dei risultati di studi *in vitro*, ivacaftor e il suo metabolita M1 possono inibire il CYP3A e la P-gp. La somministrazione concomitante con midazolam (orale), un substrato sensibile del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a midazolam di 1,5 volte, coerentemente con una debole inibizione del CYP3A da parte di ivacaftor. La somministrazione concomitante con digossina, un substrato sensibile della P-gp, ha aumentato l'esposizione a digossina di 1,3 volte, coerentemente con una debole inibizione della P-gp da parte di ivacaftor. La somministrazione di ivacaftor può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati sensibili di CYP3A e/o P-gp, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. In caso di impiego concomitante con midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, Kalydeco deve essere usato con cautela e i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare gli effetti indesiderati correlati alle benzodiazepine. Si raccomandano cautela e un opportuno monitoraggio durante la somministrazione concomitante di Kalydeco con digossina, ciclosporina o tacrolimus. Ivacaftor può inibire il CYP2C9. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio dell'INR durante la somministrazione concomitante con warfarin.

Altre raccomandazioni

Ivacaftor è stato studiato con un contraccettivo orale a base di estrogeni/progesterone e non ha dimostrato alcun effetto significativo sull'esposizione del contraccettivo orale. Non si prevede che ivacaftor modifichi l'efficacia dei contraccettivi orali. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali.

Ivacaftor è stato studiato con desipramina, un substrato del CYP2D6. Non è stato riscontrato alcun effetto significativo sull'esposizione a desipramina. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose dei substrati del CYP2D6, come desipramina.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ivacaftor in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Kalydeco durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ivacaftor e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ivacaftor nel latte di femmine di ratto in allattamento. Pertanto, il

rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Kalydeco tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Ivacaftor ha alterato gli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto alla dose di 200 mg/kg/die (con conseguenti esposizioni pari rispettivamente a circa 8 e 5 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali), somministrata alle madri prima e durante le prime fasi della gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati osservati effetti sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive maschili e femminili alla dose ≤ 100 mg/kg/die (con conseguenti esposizioni pari, rispettivamente, a circa 6 e 3 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kalydeco altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ivacaftor può causare capogiri (vedere paragrafo 4.8); pertanto, i pazienti che manifestano capogiri devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti di età pari e superiore a 6 anni trattati con ivacaftor, negli studi di Fase 3 controllati verso placebo combinati, della durata di 48 settimane, che si sono verificate con un'incidenza di almeno il 3% e fino al 9% più elevata rispetto al braccio placebo, sono state cefalea (23,9%), dolore orofaringeo (22,0%), infezione delle vie respiratorie superiori (22,0%), congestione nasale (20,2%), dolore addominale (15,6%), nasofaringite (14,7%), diarrea (12,8%), capogiri (9,2%), rash (12,8%) e batteri nell'escreato (12,8%). Aumenti delle transaminasi si sono verificati nel 12,8% dei pazienti trattati con ivacaftor, rispetto all'11,5% dei pazienti trattati con placebo.

Nei pazienti di età compresa fra i 2 ed i 6 anni, le reazioni avverse più comuni sono state congestione nasale (26,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (23,5%), aumenti delle transaminasi (14,7%), rash (11,8%) e batteri nell'escreato (11,8%).

Le reazioni avverse serie nei pazienti trattati con ivacaftor includevano dolore addominale e aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 1 riflette le reazioni avverse osservate con ivacaftor negli studi clinici (studi controllati verso placebo e non controllati), in cui la durata dell'esposizione a ivacaftor andava da 16 settimane a 144 settimane. La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse nei pazienti trattati con ivacaftor di età pari e superiore a 2 anni		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	molto comune
	Nasofaringite	molto comune
	Rinite	comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	molto comune
	Capogiri	molto comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otalgia	comune
	Fastidio auricolare	comune
	Acufene	comune
	Iperemia della membrana timpanica	comune
	Disturbo vestibolare	comune
	Congestione auricolare	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo	molto comune
	Congestione nasale	molto comune
	Congestione sinusale	comune
	Eritema faringeo	comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	molto comune
	Diarrea	molto comune
Patologie epatobiliari	Aumenti delle transaminasi	molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	molto comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Massa in sede mammaria	comune
	Infiammazione mammaria	non comune
	Ginecomastia	non comune
	Patologia del capezzolo	non comune
	Dolore del capezzolo	non comune
Esami diagnostici	Batteri nell'escreato	molto comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie epatobiliari

Aumento delle transaminasi

Durante gli studi 1 e 2 controllati verso placebo della durata di 48 settimane, in pazienti di età pari e superiore a 6 anni, l'incidenza dei livelli massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente del 3,7%, 3,7% e 8,3% nei pazienti trattati con ivacaftor e dell'1,0%, 1,9% e 8,7% nei pazienti trattati con placebo. Due pazienti, uno trattato con placebo e uno con ivacaftor, hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa dell'aumento delle transaminasi, in ciascun caso > 8 volte l'ULN. Nessun paziente che ha ricevuto ivacaftor ha avuto un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN. Nei pazienti trattati con ivacaftor, la maggior parte degli aumenti delle transaminasi fino a 5 volte l'ULN si è risolta senza interruzione del trattamento. La somministrazione di ivacaftor è stata interrotta nella maggior parte dei pazienti con aumenti delle transaminasi > 5 volte l'ULN. In tutti i casi in cui il trattamento con ivacaftor è stato interrotto per via dell'aumento delle transaminasi e successivamente ripreso, è stato possibile proseguire con successo la somministrazione di ivacaftor (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza sono stati valutati in 34 pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni, 61 pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni e 94 pazienti di età compresa fra 12 e meno di 18 anni.

Generalmente il profilo di sicurezza è coerente fra i bambini e gli adolescenti, ed è inoltre coerente con i pazienti adulti.

Durante lo studio clinico di Fase 3 in aperto della durata di 24 settimane, condotto in 34 pazienti da 2 a meno di 6 anni di età (studio 7), l'incidenza di pazienti che manifestavano un aumento delle transaminasi (ALT o AST) > 3 volte l'ULN è stata del 14,7% (5/34). Tutti i 5 pazienti hanno avuto livelli massimi di ALT o AST > 8 volte l'ULN, che sono tornati ai livelli del basale dopo la sospensione della somministrazione di ivacaftor granulato. Il trattamento con ivacaftor è stato interrotto definitivamente in un paziente. Nei bambini di età compresa fra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza dei pazienti con aumenti delle transaminasi (ALT o AST) > 3 volte l'ULN è stata del 15,0% (6/40) nei pazienti trattati con ivacaftor e del 14,6% (6/41) nei pazienti che hanno ricevuto placebo. Un singolo paziente trattato con ivacaftor (2,5%) in questa fascia di età ha avuto un aumento delle ALT e AST > 8 volte l'ULN. Gli aumenti massimi nei test di funzionalità epatica (LFT) (AST o ALT) sono stati generalmente superiori nei soggetti pediatrici, rispetto a quelli in età più matura. In quasi tutti i casi di interruzione del trattamento a causa degli aumenti delle transaminasi e successiva ripresa, è stato possibile riprendere la somministrazione di ivacaftor con successo (vedere paragrafo 4.4). Sono stati osservati casi indicativi di *rechallenge* positivo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di ivacaftor. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, quali il monitoraggio dei parametri vitali, dei test della funzione epatica e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX02

Meccanismo d'azione

Ivacaftor è un potenziatore della proteina CFTR, vale a dire che ivacaftor *in vitro* aumenta il *gating* del canale CFTR per potenziare il trasporto di cloruro in specifiche mutazioni di *gating* (elencate al paragrafo 4.1) con ridotta probabilità di apertura del canale, rispetto al CFTR normale. Ivacaftor ha potenziato inoltre la probabilità di apertura del canale di R117H-CFTR, che ha sia una bassa probabilità di apertura del canale (*gating*) sia una ridotta ampiezza della corrente attraverso il canale (conduttanza). Le risposte *in vitro* osservate in esperimenti di *patch clamp* a canale singolo, utilizzando frammenti di membrana provenienti da cellule di roditori che esprimono forme di CFTR mutanti, non corrispondono necessariamente alla risposta farmacodinamica *in vivo* (ad es. cloruro nel sudore) o al beneficio clinico. L'esatto meccanismo che induce ivacaftor a potenziare l'attività di *gating* delle forme normali e di alcune forme mutanti di CFTR in questo sistema non è stato completamente chiarito.

Effetti farmacodinamici

Negli studi 1 e 2 in pazienti con mutazione *G551D* in un allele del gene *CFTR*, ivacaftor ha prodotto riduzioni rapide (15 giorni), sostanziali (la variazione media del cloruro nel sudore, dal basale alla Settimana 24, è stata rispettivamente -48 mmol/l [IC al 95% -51, -45] e -54 mmol/l [IC al 95% -62, -47]) e sostenute (per 48 settimane) della concentrazione di cloruro nel sudore.

Nello studio 5, parte 1, in pazienti che avevano una mutazione di *gating non-G551D* nel gene *CFTR*, il trattamento con ivacaftor ha prodotto una rapida (15 giorni) e sostanziale variazione media del cloruro nel sudore, rispetto al basale, di -49 mmol/l (IC al 95% -57, -41), per 8 settimane di trattamento. Tuttavia, nei pazienti con mutazione *G970R-CFTR*, la variazione assoluta media (DS) del cloruro nel sudore alla Settimana 8 è stata di -6,25 (6,55) mmol/l. Risultati simili alla parte 1 sono stati osservati nella parte 2 dello studio. Alla visita di follow-up a 4 settimane (4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor), i valori medi del cloruro nel sudore per ogni gruppo tendevano verso i livelli precedenti al trattamento.

Nello studio 6, condotto in pazienti con FC di età pari o superiore a 6 anni che avevano una mutazione *R117H* nel gene *CFTR*, la differenza di trattamento nella variazione media del cloruro nel sudore, dal basale fino a 24 settimane di trattamento, è stata -24 mmol/l (IC al 95% -28, -20).

Efficacia e sicurezza clinica

Studio 1 e 2: studi in pazienti con FC con mutazioni di gating G551D

L'efficacia di Kalydeco è stata valutata in due studi di Fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo su pazienti clinicamente stabili affetti da FC, che presentavano la mutazione *G551D* nel gene *CFTR* in almeno 1 allele e avevano una previsione di $FEV_1 \geq 40\%$.

In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 150 mg di ivacaftor o il placebo ogni 12 ore, con alimenti contenenti grassi, per 48 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC già prescritte (ad es. tobramicina, dornase alfa). Non era consentito l'uso di cloruro di sodio ipertonico per inalazione.

Lo studio 1 ha valutato 161 pazienti di età pari o superiore a 12 anni: 122 (75,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. All'inizio dello studio, i pazienti del gruppo placebo utilizzavano alcuni medicinali con una frequenza più elevata rispetto al gruppo ivacaftor. Questi medicinali comprendevano dornase alfa (73,1% vs. 65,1%), salbutamolo (53,8% vs. 42,2%), tobramicina (44,9% vs. 33,7%) e salmeterolo/fluticasone (41,0% vs. 27,7%). Al basale, il FEV_1 medio previsto era del 63,6% (intervallo: da 31,6% a 98,2%) e l'età media era 26 anni (intervallo: da 12 a 53 anni).

Lo studio 2 ha valutato 52 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni allo screening; il peso corporeo medio (DS) era 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. Al basale, il FEV_1 medio previsto era dell'84,2% (intervallo: da 44,0% a 133,8%) e l'età media era 9 anni (intervallo: da 6 a 12 anni); 8 (30,8%) pazienti nel gruppo placebo e 4 (15,4%) pazienti nel gruppo ivacaftor avevano un FEV_1 previsto inferiore al 70% al basale.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la variazione assoluta media dal basale del FEV_1 percentuale previsto, nell'arco di 24 settimane di trattamento.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV_1 percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, era di 10,6 punti percentuali (8,6, 12,6) nello studio 1 e di 12,5 punti percentuali (6,6, 18,3) nello studio 2. La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione media relativa (IC al 95%) del FEV_1 percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, era del 17,1% (13,9, 20,2) nello studio 1 e del 15,8% (8,4, 23,2) nello studio 2. La variazione media del FEV_1 (l), dal basale alla Settimana 24, è stata 0,37 l nel gruppo ivacaftor e 0,01 l nel gruppo placebo nello studio 1, e 0,30 l nel gruppo ivacaftor e 0,07 l nel gruppo placebo nello studio 2. In entrambi gli studi, il miglioramento del FEV_1 è stato di rapida insorgenza (Giorno 15) e sostenuto per tutte le 48 settimane.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV_1 percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, nei pazienti da 12 a 17 anni di età nello studio 1 era di 11,9 punti percentuali (5,9, 17,9). La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV_1 percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, nei pazienti con FEV_1 previsto al basale superiore al 90% nello studio 2 era di 6,9 punti percentuali (-3,8, 17,6).

I risultati per gli endpoint secondari clinicamente rilevanti sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2. Effetto di ivacaftor su altri endpoint di efficacia negli studi 1 e 2				
Studio 1			Studio 2	
Endpoint	Differenza tra i trattamenti^a (IC al 95%)	Valore p	Differenza tra i trattamenti^a (IC al 95%)	Valore p
Variatione assoluta media rispetto al basale del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R^b (punti)^c				
Fino alla Settimana 24	8,1 (4,7, 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Fino alla Settimana 48	8,6 (5,3, 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Rischio relativo di esacerbazione polmonare				
Fino alla Settimana 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Fino alla Settimana 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Variatione assoluta media rispetto al basale del peso corporeo (kg)				
Alla Settimana 24	2,8 (1,8, 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Alla Settimana 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Variatione media rispetto al basale dell'IMC (kg/m²)				
Alla Settimana 24	0,94 (0,62, 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Alla Settimana 48	0,93 (0,48, 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Variatione media rispetto al basale degli z-score				
z-score del peso per età alla Settimana 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	<0,0001
z-score dell'IMC per età alla Settimana 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	<0,0001
IC: intervallo di confidenza; NA: non analizzato per via della bassa incidenza di eventi ^a Differenza tra i trattamenti = effetto di ivacaftor – effetto del placebo ^b CFQ-R: il Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised è un questionario per la misurazione della qualità della vita correlata alla salute, specifico per la FC ^c I dati dello Studio 1 sono stati combinati dal CFQ-R per adulti/adolescenti e dal CFQ-R per bambini di 12-13 anni; i dati dello Studio 2 sono stati ottenuti dal CFQ-R per bambini di 6-11 anni ^d Hazard ratio per il tempo alla prima esacerbazione polmonare ^e Nei soggetti al di sotto di 20 anni di età (curve di crescita CDC)				

Studio 5: studio in pazienti con FC con mutazioni di gating non-G551D

Lo studio 5 era uno studio crossover di Fase 3, in due parti, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (parte 1), seguito da un periodo di estensione in aperto di 16 settimane (parte 2), per valutare l'efficacia e la sicurezza di ivacaftor nei pazienti con FC di età pari o superiore a 6 anni che hanno una mutazione di *gating* non-G551D nel gene *CFTR* (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P o G1349D).

Nella parte 1, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 150 mg di ivacaftor o il placebo ogni 12 ore, con alimenti contenenti grassi, per 8 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC già prescritte, e sono passati all'altro trattamento per le seconde 8 settimane dopo un periodo di washout di 4-8 settimane. Non era consentito l'uso di soluzione fisiologica ipertonica per inalazione. Nella parte 2, tutti i pazienti hanno ricevuto ivacaftor come indicato nella parte 1 per ulteriori 16 settimane. La durata del trattamento continuo con ivacaftor è stata di 24 settimane per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento placebo/ivacaftor nella parte 1 e di 16 settimane per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento ivacaftor/placebo nella parte 1.

Sono stati arruolati trentanove pazienti (età media 23 anni), con FEV₁ al basale previsto \geq 40% (FEV₁ medio previsto 78% [intervallo: da 43% a 119%]). Il sessantadue per cento (24/39) di loro presentava la mutazione *F508del-CFTR* nel secondo allele. In totale 36 pazienti hanno proseguito verso la parte 2 (18 per sequenza di trattamento).

Nella parte 1 dello studio 5, il FEV₁ medio percentuale previsto al basale, nei pazienti trattati con placebo, era del 79,3%, mentre nei pazienti trattati con ivacaftor questo valore era pari al 76,4%. Il valore medio complessivo post-basale era rispettivamente del 76,0% e dell'83,7%. La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 8, del FEV₁ percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era del 7,5% nel periodo di trattamento con ivacaftor e di -3,2% nel periodo di trattamento con placebo. La differenza di trattamento osservata (IC al 95%) tra ivacaftor e placebo è stata del 10,7% (7,3, 14,1) ($p < 0,0001$).

L'effetto di ivacaftor nella popolazione generale dello studio 5 (inclusi gli endpoint secondari variazione assoluta dell'IMC a 8 settimane di trattamento e variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R per 8 settimane di trattamento) e per mutazione individuale (variazione assoluta del cloruro nel sudore e del FEV₁ percentuale previsto alla Settimana 8) è riportato nella Tabella 3. Sulla base della risposta clinica (FEV₁ percentuale previsto) e farmacodinamica (cloruro nel sudore) a ivacaftor, non è stato possibile stabilire l'efficacia nei pazienti con mutazione *G970R*.

Tabella 3. Effetto di ivacaftor sulle variabili di efficacia nella popolazione generale e per specifiche mutazioni del <i>CFTR</i>		
Variazione assoluta del FEV₁ previsto	IMC (kg/m²)	Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R (punti)
Fino alla Settimana 8	Alla Settimana 8	Fino alla Settimana 8
Tutti i pazienti (N=39) Risultati riportati come variazione media (IC al 95%) rispetto al basale pazienti trattati con ivacaftor vs placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Pazienti raggruppati per tipi di mutazione (n)		
Risultati riportati come variazione media (minimo, massimo) rispetto al basale per i pazienti trattati con ivacaftor alla Settimana 8*:		
Mutazione (n)	Variazione assoluta del cloruro nel sudore (mmol/l)	Variazione assoluta del FEV₁ percentuale previsto (punti percentuali)
	Alla Settimana 8	Alla Settimana 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* I test statistici non sono stati eseguiti a causa dei numeri limitati per le mutazioni individuali.
† Rispecchia i risultati dell'unico paziente con mutazione *G551S* con dati al punto di rilevazione temporale di 8 settimane.
†† n=3 per l'analisi della variazione assoluta del cloruro nel sudore

Nella parte 2 dello studio 5, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto dopo 16 settimane di trattamento continuo con ivacaftor (pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento ivacaftor/placebo nella parte 1) è stata del 10,4% (13,2%). Alla visita di follow-up, 4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto, rispetto alla Settimana 16 della parte 2, è stata di -5,9% (9,4%). Per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento placebo/ivacaftor nella parte 1 vi è stata un'ulteriore variazione media (DS) del 3,3% (9,3%) nel FEV₁ percentuale previsto dopo ulteriori 16 settimane di trattamento con ivacaftor. Alla visita di follow-up, 4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto, rispetto alla Settimana 16 della parte 2, è stata di -7,4% (5,5%).

Studio 3: Studio in pazienti con FC con mutazione F508del nel gene CFTR

Lo studio 3 (parte A) è uno studio di Fase 2 randomizzato in rapporto 4:1, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 16 settimane di ivacaftor (150 mg ogni 12 ore), condotto in 140 pazienti con FC di età pari o superiore a 12 anni, omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* e con FEV₁ previsto \geq 40%.

La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 16, del FEV₁ percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era di 1,5 punti percentuali nel gruppo ivacaftor e di -0,2 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza tra i trattamenti stimata per ivacaftor vs. placebo era di 1,7 punti percentuali (IC al 95% -0,6, 4,1); questa differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,15$).

Studio 4: studio di estensione in aperto

Nello studio 4 i pazienti che avevano completato il trattamento negli studi 1 e 2 con placebo sono stati trasferiti a ivacaftor, mentre i pazienti trattati con ivacaftor hanno continuato a riceverlo per un minimo di 96 settimane; vale a dire che la durata di trattamento con ivacaftor è stata di almeno 96 settimane per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor e di almeno 144 settimane per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

Centoquarantaquattro (144) pazienti dello studio 1 sono passati allo studio 4, 67 nel gruppo placebo/ivacaftor e 77 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor. Quarantotto (48) pazienti dello studio 2 sono passati allo studio 4, 22 nel gruppo placebo/ivacaftor e 26 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

La Tabella 4 mostra i risultati della variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto per entrambi i gruppi di pazienti. Per i pazienti del gruppo placebo/ivacaftor, il FEV₁ percentuale previsto al basale è quello dello studio 4, mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor il valore basale è quello degli studi 1 e 2.

Tabella 4. Effetto di ivacaftor sul FEV₁ percentuale previsto nello studio 4			
Studio iniziale e gruppo di trattamento	Durata del trattamento con ivacaftor (Settimane)	Variazione assoluta rispetto al basale del FEV₁ percentuale previsto (punti percentuali)	
		N	Media (DS)
Studio 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Studio 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)
* Il trattamento ha avuto luogo durante lo studio di Fase 3 in cieco, controllato, della durata di 48 settimane.			
[†] Variazione rispetto al basale dello studio precedente, dopo 48 settimane di trattamento con placebo.			

Se si confronta la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto dal valore basale nello studio 4, per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor (n=72) trasferiti dallo studio 1, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto risulta pari allo 0,0% (9,05), mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor trasferiti dallo studio 2 questo valore è pari allo 0,6% (9,1). Ciò dimostra che i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor hanno mantenuto il miglioramento osservato alla Settimana 48 dello studio iniziale (dal Giorno 0 fino alla Settimana 48) del FEV₁ percentuale previsto fino alla Settimana 144. Non vi sono stati ulteriori miglioramenti nello studio 4 (dalla Settimana 48 alla Settimana 144).

Per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor provenienti dallo studio 1, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato più elevato nello studio iniziale quando i pazienti venivano trattati con placebo (1,34 eventi/anno) che durante il successivo studio 4, quando i pazienti sono stati trasferiti a ivacaftor (0,48 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48 e 0,67 eventi/anno dalla Settimana 48 alla Settimana 96). Per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor provenienti dallo studio 1, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato di 0,57 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48, quando i pazienti venivano trattati con ivacaftor. Quando sono stati trasferiti allo studio 4, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato di 0,91 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48 e di 0,77 eventi/anno dalla Settimana 48 alla Settimana 96.

Per i pazienti trasferiti dallo studio 2, il numero di eventi è stato complessivamente basso.

Studio 6: studio in pazienti affetti da FC con mutazione R117H nel gene CFTR

Lo studio 6 ha valutato 69 pazienti di età pari o superiore a 6 anni: 53 (76,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. La variante poli-T di *R117H* confermata era *5T* in 38 pazienti e *7T* in 16 pazienti. Al basale, il FEV₁ medio previsto era del 73% (intervallo: da 32,5% a 105,5%) e l'età media era 31 anni (intervallo: da 6 a 68 anni). La variazione assoluta media, dal basale fino alla Settimana 24, del FEV₁ percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era di 2,57 punti percentuali nel gruppo ivacaftor e di 0,46 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza di trattamento stimata per ivacaftor vs placebo era di 2,1 punti percentuali (IC al 95%: -1,1, 5,4).

Un'analisi di sottogruppi pre-pianificata è stata condotta in pazienti di età pari o superiore a 18 anni (26 pazienti trattati con placebo e 24 con ivacaftor). Il trattamento con ivacaftor ha prodotto una variazione assoluta media del FEV₁ percentuale previsto fino alla Settimana 24 di 4,5 punti percentuali nel gruppo ivacaftor, rispetto a -0,46 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza di trattamento stimata per ivacaftor vs placebo era di 5,0 punti percentuali (IC al 95%: 1,1, 8,8).

In un'analisi di sottogruppi condotta in pazienti da 6 a 11 anni di età (8 pazienti trattati con placebo e 9 pazienti con ivacaftor), il gruppo placebo ha evidenziato un miglioramento del FEV₁ percentuale previsto medio dal 94,0% al basale al 98,4% post-basale; il gruppo ivacaftor ha evidenziato un leggero calo del FEV₁ medio, dal 97,5% al basale al 96,2% post-basale complessivamente. La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 24, del FEV₁ percentuale previsto era di -2,8 punti percentuali nel gruppo ivacaftor e di 3,5 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza di trattamento stimata per ivacaftor vs placebo era di -6,3 punti percentuali (IC al 95%: -12,0, -0,7). Non è stata condotta un'analisi statistica per i soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni, poiché solo 2 pazienti erano arruolati in questo studio.

In un'analisi di sottogruppi in pazienti con variante genetica *R117H-5T* confermata, la differenza nella variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 24, del FEV₁ percentuale previsto tra ivacaftor e il placebo era del 5,3% (IC al 95%: 1,3, 9,3). Nei pazienti con variante genetica *R117H-7T* confermata, la differenza di trattamento tra ivacaftor e il placebo era dello 0,2% (IC al 95%: -8,1, 8,5).

Le variabili secondarie di efficacia comprendevano la variazione assoluta rispetto al basale del cloruro nel sudore a 24 settimane di trattamento, la variazione assoluta dell'IMC rispetto dal basale a 24 settimane di trattamento, la variazione assoluta del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R fino a 24 settimane di trattamento e il tempo alla prima esacerbazione polmonare. Non sono state osservate differenze di trattamento per ivacaftor rispetto al placebo, eccetto per la sfera respiratoria del CFQ-R (la differenza di trattamento dopo 24 settimane di ivacaftor rispetto al placebo era 8,4 [2,2, 14,6] punti) e per la variazione media rispetto al basale del cloruro nel sudore (vedere Effetti farmacodinamici).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kalydeco in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ivacaftor è simile in volontari adulti sani e pazienti con FC.

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di 150 mg, a volontari sani a stomaco pieno, la media (\pm DS) per AUC e C_{max} era rispettivamente 10.600 (5.260) ng*h/ml e 768 (233) ng/ml. Dopo la somministrazione ogni 12 ore, le concentrazioni plasmatiche di ivacaftor allo *steady-state* sono state raggiunte entro 3-5 giorni, con un rapporto di accumulo compreso tra 2,2 e 2,9.

Assorbimento

Dopo la somministrazione di dosi orali ripetute di ivacaftor, l'esposizione di ivacaftor è aumentata in genere con la dose, da 25 mg ogni 12 ore a 450 mg ogni 12 ore. L'esposizione di ivacaftor è aumentata di circa 2,5-4 volte in caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi. Pertanto, ivacaftor deve essere somministrato con alimenti contenenti grassi. Il t_{max} mediano (intervallo) è di circa 4,0 (3,0, 6,0) ore a stomaco pieno.

La biodisponibilità di ivacaftor granulato (2 bustine da 75 mg) è stata simile a quella della compressa da 150 mg quando è stato somministrato con alimenti contenenti grassi a soggetti adulti sani. Il rapporto della media geometrica dei minimi quadrati (IC al 90%) per il granulato rispetto alle compresse è stato 0,951 (0,839, 1,08) per l' $AUC_{0-\infty}$ e 0,918 (0,750, 1,12) per la C_{max} . L'effetto del cibo sull'assorbimento di ivacaftor è simile per entrambe le formulazioni (comprese e granulato).

Distribuzione

Ivacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'alfa-1 glicoproteina acida e all'albumina. Ivacaftor non si lega agli eritrociti umani.

Dopo la somministrazione orale di 150 mg ogni 12 ore per 7 giorni, in volontari sani a stomaco pieno, il volume di distribuzione apparente medio ($\pm DS$) era 353 (122) l.

Biotrasformazione

Ivacaftor è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che ivacaftor è metabolizzato principalmente dal CYP3A. M1 e M6 sono i due metaboliti principali di ivacaftor nell'uomo. M1 ha circa un sesto della potenza di ivacaftor ed è considerato farmacologicamente attivo. M6 ha meno di un quinto della potenza di ivacaftor e non è considerato farmacologicamente attivo.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale, la maggior parte di ivacaftor (87,8%) è stata eliminata con le feci, dopo conversione metabolica. I metaboliti principali M1 e M6 sono responsabili di circa il 65% della dose totale eliminata: il 22% come M1 e il 43% come M6. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come farmaco progenitore immodificato. L'emivita terminale apparente è stata di circa 12 ore, dopo una dose singola somministrata a stomaco pieno. La clearance apparente (CL/F) di ivacaftor è risultata simile per i soggetti sani e i pazienti con FC. La CL/F media ($\pm DS$) per una dose singola da 150 mg è stata 17,3 (8,4) l/h in soggetti sani.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di ivacaftor è in genere lineare rispetto al tempo o alla dose compresa tra 25 mg e 250 mg.

Insufficienza epatica

Dopo una dose singola di 150 mg di ivacaftor, i soggetti adulti con funzione epatica moderatamente alterata (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) avevano una C_{max} di ivacaftor simile (media [$\pm DS$] di 735 [331] ng/ml), ma presentavano un raddoppiamento approssimativo dell' $AUC_{0-\infty}$ di ivacaftor (media [$\pm DS$] di 16800 [6140] ng*h/ml), rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Le simulazioni per la predizione dell'esposizione di ivacaftor allo *steady-state* hanno dimostrato che, riducendo il dosaggio da 150 mg ogni 12 ore a 150 mg una volta al giorno, gli adulti con moderata insufficienza epatica avrebbero valori di C_{min} allo *steady-state* paragonabili a quelli ottenuti con una dose di 150 mg ogni 12 ore negli adulti senza insufficienza epatica. Pertanto, nei pazienti con moderata insufficienza epatica è raccomandata una dose ridotta di 150 mg una volta al giorno. L'impatto di una lieve insufficienza epatica (Child-Pugh Classe A, punteggio da 5 a 6) sulla farmacocinetica di ivacaftor non è stato studiato, ma si prevede un aumento dell' $AUC_{0-\infty}$ di ivacaftor di meno di due volte. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con lieve insufficienza epatica.

Non sono stati condotti studi su pazienti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh Classe C, punteggio da 10 a 15), ma si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con moderata insufficienza epatica. Pertanto, l'uso di ivacaftor in pazienti con insufficienza epatica grave non è raccomandato, a meno che i benefici non superino i rischi. In tali casi, la dose iniziale deve essere 150 mg a giorni alterni. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza renale

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con ivacaftor nei pazienti con insufficienza renale. In uno studio di farmacocinetica nell'uomo, l'eliminazione di ivacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo il 6,6% della radioattività totale è stata recuperata nelle urine). Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come composto progenitore immodificato (meno dello 0,01% dopo una dose orale singola di 500 mg). Pertanto, non sono raccomandati aggiustamenti della dose in caso di lieve e moderata insufficienza renale. Tuttavia, si raccomanda cautela nella somministrazione di ivacaftor a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

L'esposizione a ivacaftor prevista sulla base delle concentrazioni di ivacaftor osservate negli studi di Fase 2 e 3, determinata mediante l'analisi farmacocinetica di popolazione, viene presentata per fascia d'età nella Tabella 5. Le esposizioni nei soggetti da 6 a 11 anni sono predizioni basate su simulazioni tratte dal modello di farmacocinetica di popolazione, utilizzando i dati ottenuti per questa fascia d'età.

Tabella 5. Esposizione media (DS) a ivacaftor per fascia d'età			
Fascia d'età	Dose	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ, ss} (ng.h/ml)
da 2 a 5 anni di età (< 14 kg)	50 mg ogni 12 h	577 (317)	10500 (4260)
da 2 a 5 anni di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	629 (296)	11300 (3820)
da 6 a 11 anni di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	641 (329)	10760 (4470)
da 6 a 11 anni di età (≥ 25 kg)	150 mg ogni 12 h	958 (546)	15300 (7340)
da 12 a 17 anni di età	150 mg ogni 12 h	564 (242)	9240 (3420)
adulti (≥ 18 anni di età)	150 mg ogni 12 h	701 (317)	10700 (4100)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Ivacaftor ha prodotto un effetto inibitorio concentrazione-dipendente sulla corrente di coda del gene umano ether-à-go-go-correlato (hERG), con un IC₁₅ di 5,5 µM, paragonabile alla C_{max} (5,0 µM) per ivacaftor al dosaggio terapeutico. Tuttavia, non si è osservato alcun prolungamento del QT indotto da ivacaftor, in uno studio di telemetria sul cane a dosi singole fino a 60 mg/kg, né nelle misurazioni dell'ECG da studi con dosi ripetute, di durata fino a 1 anno, al livello di dose di 60 mg/kg/die nei cani (C_{max} dopo 365 giorni = da 36,2 a 47,6 µM). Ivacaftor ha prodotto un aumento dose-correlato ma transitorio dei parametri della pressione arteriosa nei cani, a dosi orali singole fino a 60 mg/kg.

Ivacaftor non ha causato tossicità del sistema riproduttivo in maschi e femmine di ratto, rispettivamente a 200 e 100 mg/kg/die. Nelle femmine, dosi superiori a queste sono state associate a riduzioni dell'indice di fertilità generale, numero di gravidanze, numero di corpi lutei e siti di impianto, oltre ad alterazioni del ciclo estrale. Nei maschi, si è osservata una leggera riduzione del peso delle vescicole seminali.

Ivacaftor non è risultato teratogeno quando è stato somministrato per via orale a femmine di ratto e di coniglio gravide, durante la fase dell'organogenesi dello sviluppo fetale, a dosi che hanno prodotto esposizioni pari, rispettivamente, a circa 5 volte (in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali) e 11 volte (in base all'AUC per ivacaftor) l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, a dosi tossiche per la madre, ivacaftor ha prodotto riduzione del peso corporeo fetale e un aumento dell'incidenza di costole cervicali, ipoplasia costale, costole ondulate e irregolarità dello sterno, incluse fusioni. Non è nota la significatività di questi risultati per gli esseri umani.

Ivacaftor non ha causato difetti dello sviluppo nella prole di femmine di ratto gravide, trattate per via orale dalla gravidanza fino al parto e allo svezzamento con 100 mg/kg/die. Dosi superiori a questa hanno prodotto riduzioni rispettivamente del 92% e 98% degli indici di sopravvivenza e allattamento, oltre a riduzioni del peso corporeo della prole.

Evidenze di cataratta sono state osservate nei ratti giovani trattati, dal 7° al 35° Giorno post-natale, con dosi di 10 mg/kg/die e superiori (che hanno prodotto esposizioni pari a 0,22 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo sulla base dell'esposizione sistemica di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali). Questo risultato non è stato osservato nei feti di ratto di madri trattate dal 7° al 17° Giorno di gestazione, in prole di ratto esposta in una certa misura attraverso l'ingestione di latte fino al 20° giorno post-natale, in ratti di 7 settimane di età, o in cani di 4-5 mesi di età. Non è nota la potenziale pertinenza di questi risultati per gli esseri umani.

Studi della durata di due anni, nei topi e nei ratti, per valutare il potenziale cancerogeno di ivacaftor hanno dimostrato assenza di cancerogenicità in entrambe le specie. Le esposizioni plasmatiche a ivacaftor nei maschi e nelle femmine di topo, alla dose non cancerogena (200 mg/kg/die, la dose massima testata) sono state rispettivamente circa 4 e 7 volte più elevate rispetto all'esposizione misurata nell'uomo dopo la terapia con ivacaftor, e almeno, rispettivamente, 1,2 e 2,4 volte più elevate rispetto alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali. Le esposizioni plasmatiche a ivacaftor nei maschi e nelle femmine di ratto, alla dose non cancerogena (50 mg/kg/die, la dose massima testata), sono state, rispettivamente, circa 16 e 29 volte più elevate rispetto all'esposizione misurata nell'uomo dopo la terapia con ivacaftor, e, rispettivamente, 6 e 9 volte più elevate rispetto alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali.

Ivacaftor è risultato negativo per la genotossicità in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Ipromellosa acetato succinato

Croscarmellosa sodica

Sodio laurilsolfato

Silicio biossido colloidale

Magnesio stearato

Film di rivestimento della compressa

Alcol polivinilico

Titanio biossido (E171)

Macrogol (PEG 3350)

Talco

Carminio d'indaco lacca di alluminio (E132)

Cera carnauba

Inchiostro di stampa

Gomma lacca
Ossido di ferro nero (E172)
Propilenglicole
Ammonio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister termoformato (policlorotrifluoroetilene [PCTFE]/foglio di alluminio) o in un flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene e sigillo ad induzione costituito da un foglio di alluminio, con incorporato un essiccante a setaccio molecolare.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- Blister contenente 56 compresse rivestite con film
- Flacone contenente 56 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 1923 437672

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2012
Data del rinnovo più recente: 28 Aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 50 mg granulato in bustina

Kalydeco 75 mg granulato in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kalydeco 50 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 50 mg di ivacaftor.

Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 73,2 mg di lattosio (come monoidrato)

Kalydeco 75 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 75 mg di ivacaftor.

Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 109,8 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustina.

Granulato da bianco a biancastro con diametro di circa 2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kalydeco granulato è indicato per il trattamento di bambini affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari e superiore a 2 anni e di peso inferiore a 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di *gating* (di classe III) nel gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kalydeco deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza di una delle mutazioni di *gating* (di classe III) sopra elencate deve essere confermata prima di iniziare il trattamento con un metodo di genotipizzazione accurato e validato, in almeno un allele del gene *CFTR*.

Posologia

I bambini di 2 anni di età e oltre, gli adolescenti e gli adulti devono ricevere la dose indicata nella Tabella 1.

Peso	Dose	Dose giornaliera totale
<14 kg	50 mg di granulato assunto per via orale ogni 12 ore con alimenti contenenti grassi	100 mg
Da \geq 14 kg a <25 kg	75 mg di granulato assunto per via orale ogni 12 ore con alimenti contenenti grassi	150 mg
\geq 25 kg	Per maggiori dettagli consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto per Kalydeco compresse.	

Dimenticanza di una dose

Se il paziente si accorge di avere dimenticato una dose entro 6 ore dall'ora di assunzione abituale, deve essere avvisato di prendere la dose non appena possibile e di prendere poi quella successiva all'ora prevista. Se sono trascorse più di 6 ore dall'ora di assunzione abituale della dose, si deve avvisare il paziente di attendere fino alla dose successiva prevista.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

In caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina), la dose di Kalydeco deve essere ridotta a 50 mg due volte la settimana in pazienti da 2 anni di età in su e con peso corporeo inferiore a 14 kg, e a 75 mg due volte la settimana per quelli con peso corporeo da 14 kg a meno di 25 kg (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (ad es. fluconazolo, eritromicina), la dose di Kalydeco deve essere quella sopra raccomandata, ma somministrata una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Si raccomanda cautela nell'uso di Kalydeco in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh Classe A). Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh Classe B), si raccomanda una dose ridotta di 50 mg una volta al giorno in pazienti di 2 anni di età e oltre con peso corporeo inferiore a 14 kg, e una dose di 75 mg una volta al giorno per quelli con peso corporeo compreso fra 14 kg e meno di 25 kg. Non c'è esperienza sull'uso di Kalydeco in pazienti con insufficienza epatica grave e pertanto l'uso di Kalydeco in tali pazienti non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi. In tali casi, la dose iniziale deve essere quella sopra raccomandata, ma somministrata a giorni alterni. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kalydeco nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Ogni bustina è esclusivamente monouso.

Ogni bustina di granulato deve essere miscelata con 5 ml di alimenti morbidi o liquidi idonei per l'età dei pazienti e consumata immediatamente e per intero. Alimenti o liquidi devono essere a temperatura ambiente o inferiore. Se non viene consumata immediatamente, la miscela si è dimostrata stabile per un'ora, pertanto deve essere ingerita entro tale periodo. Subito prima o subito dopo la somministrazione deve essere consumato un pasto o uno spuntino contenente grassi.

Gli alimenti contenenti pompelmo o arancia amara devono essere evitati durante il trattamento con Kalydeco (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Solo pazienti con FC che avevano una mutazione di *gating* (di classe III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* in almeno un allele del gene *CFTR* sono stati inclusi negli studi 1, 2, 5 e 7 (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio 5 sono stati inclusi quattro pazienti con mutazione *G970R*. In tre dei quattro pazienti, la variazione al test del cloruro nel sudore è stata < 5 mmol/l e questo gruppo non ha dimostrato un miglioramento clinicamente rilevante del FEV₁ dopo 8 settimane di trattamento. Non è stato possibile stabilire l'efficacia clinica nei pazienti con mutazione *G970R* del gene *CFTR* (vedere paragrafo 5.1).

I risultati di efficacia derivati da uno studio di Fase 2, in pazienti con FC omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa del FEV₁ nell'arco delle 16 settimane di trattamento con ivacaftor, rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, l'uso di Kalydeco in questi pazienti non è raccomandato.

Effetto sui test della funzione epatica

Un moderato aumento delle transaminasi (alanina transaminasi [ALT] o aspartato transaminasi [AST]) è comune nei soggetti con FC. Negli studi controllati verso placebo (studi 1 e 2), l'incidenza degli aumenti delle transaminasi (> 3 volte il limite superiore della norma [ULN]) è risultata simile tra i soggetti trattati con ivacaftor e i soggetti del gruppo placebo (vedere paragrafo 4.8). Nel sottoinsieme di pazienti con anamnesi positiva per livelli di transaminasi elevati, un aumento dell'ALT o dell'AST è stato riferito con maggiore frequenza nei pazienti trattati con ivacaftor rispetto al placebo. Pertanto, si raccomanda di eseguire i test della funzione epatica per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con ivacaftor, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per tutti i pazienti con anamnesi positiva per livelli di transaminasi elevati si deve considerare un monitoraggio più frequente dei test della funzione epatica.

I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli di transaminasi devono essere tenuti sotto attenta osservazione fino alla risoluzione delle anomalie. La somministrazione deve essere interrotta nei pazienti con ALT o AST maggiore di 5 volte l'ULN. Dopo la risoluzione dell'aumento delle transaminasi, si devono considerare i benefici e i rischi della ripresa del trattamento con Kalydeco.

Insufficienza epatica

L'uso di ivacaftor non è raccomandato in pazienti con insufficienza epatica grave, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi di sovraesposizione. In tali casi, la dose iniziale deve essere 50 mg a giorni alterni per pazienti da 2 anni di età in su e con peso corporeo inferiore a 14 kg, e 75 mg a giorni alterni per quelli con peso corporeo da 14 kg a meno di 25 kg (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza renale

Si raccomanda cautela nell'uso di ivacaftor in pazienti con insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

Ivacaftor non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere il paragrafo 4.5 per le interazioni con ciclosporina o tacrolimus.

Interazioni con altri medicinali

Induttori del CYP3A

L'esposizione a ivacaftor può essere ridotta dall'uso concomitante di induttori del CYP3A, con conseguente potenziale perdita di efficacia di ivacaftor. Pertanto, non è raccomandata la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A

La dose di Kalydeco deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Cataratta

Casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con ivacaftor. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi ed esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile a ivacaftor. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici al basale e durante il trattamento.

Lattosio

Kalydeco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ivacaftor è un substrato di CYP3A4 e CYP3A5. È un debole inibitore del CYP3A e della P-gp e un potenziale inibitore del CYP2C9.

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di ivacaftor:

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di ivacaftor con rifampicina, un potente induttore del CYP3A, ha ridotto l'esposizione a ivacaftor (AUC) dell'89% e quella a M1 in misura minore rispetto a ivacaftor. La somministrazione concomitante con potenti induttori del CYP3A, come rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di induttori del CYP3A da deboli a moderati (ad es. desametasone, prednisone ad alto dosaggio) può diminuire l'esposizione a ivacaftor. Non si raccomanda un aggiustamento della dose per ivacaftor. Quando ivacaftor è somministrato in concomitanza con moderati induttori del CYP3A, i pazienti devono essere monitorati per rilevare un'eventuale riduzione dell'efficacia di ivacaftor.

Inibitori del CYP3A

Ivacaftor è un substrato sensibile del CYP3A. La somministrazione concomitante con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a ivacaftor (misurata come area sotto la curva [AUC]) di 8,5 volte e quella a idrossimetil-ivacaftor (M1) in misura minore rispetto a ivacaftor. Si raccomanda una riduzione della dose di Kalydeco a 50 mg due volte la settimana in pazienti di 2 anni di età e oltre con peso corporeo inferiore a 14 kg, e 75 mg due volte la settimana per quelli con peso corporeo compreso fra 14 kg e meno di 25 kg in caso di somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP3A, come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La somministrazione concomitante con fluconazolo, un moderato inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a ivacaftor di 3 volte e quella a M1 in misura minore rispetto a ivacaftor. Si raccomanda una riduzione della dose di Kalydeco come sopra raccomandato, ma somministrata una volta al giorno per i pazienti che assumono moderati inibitori del CYP3A in associazione, come fluconazolo ed eritromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La co-somministrazione di ivacaftor con succo di pompelmo, che contiene uno o più componenti che inibiscono moderatamente il CYP3A, può aumentare l'esposizione a ivacaftor. Gli alimenti contenenti pompelmo o arancia amara devono essere evitati durante il trattamento con Kalydeco (vedere paragrafo 4.2).

Ciprofloxacina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e ivacaftor non ha influito sull'esposizione di ivacaftor. Non è necessario un aggiustamento della dose nel caso in cui Kalydeco sia somministrato in concomitanza con ciprofloxacina.

Medicinali influenzati da ivacaftor:

Substrati di CYP3A, P-gp o CYP2C9

Sulla base dei risultati di studi *in vitro*, ivacaftor e il suo metabolita M1 possono inibire il CYP3A e la P-gp. La somministrazione concomitante con midazolam (orale), un substrato sensibile del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a midazolam di 1,5 volte, coerentemente con una debole inibizione del CYP3A da parte di ivacaftor. La somministrazione concomitante con digossina, un substrato sensibile della P-gp, ha aumentato l'esposizione a digossina di 1,3 volte, coerentemente con una debole inibizione della P-gp da parte di ivacaftor. La somministrazione di ivacaftor può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati sensibili di CYP3A e/o P-gp, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. In caso di impiego concomitante con midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, Kalydeco deve essere usato con cautela e i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare gli effetti indesiderati correlati alle benzodiazepine. Si raccomandano cautela e un opportuno monitoraggio durante l'impiego concomitante di Kalydeco con digossina, ciclosporina o tacrolimus. Ivacaftor può inibire il CYP2C9. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio dell'INR durante la somministrazione concomitante con warfarin.

Altre raccomandazioni

Ivacaftor è stato studiato con un contraccettivo orale a base di estrogeni/progesterone e non ha dimostrato alcun effetto significativo sull'esposizione del contraccettivo orale. Non si prevede che ivacaftor modifichi l'efficacia dei contraccettivi orali. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali.

Ivacaftor è stato studiato con desipramina, un substrato del CYP2D6. Non è stato riscontrato alcun effetto significativo sull'esposizione a desipramina. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose dei substrati del CYP2D6, come desipramina.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ivacaftor in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Kalydeco durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ivacaftor e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ivacaftor nel latte di femmine di ratto in allattamento. Pertanto, il

rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Kalydeco tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Ivacaftor ha alterato gli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto alla dose di 200 mg/kg/die (con conseguenti esposizioni pari rispettivamente a circa 8 e 5 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali), somministrata alle madri prima e durante le prime fasi della gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati osservati effetti sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive maschili e femminili alla dose ≤ 100 mg/kg/die (con conseguenti esposizioni pari, rispettivamente, a circa 6 e 3 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kalydeco altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ivacaftor può causare capogiri (vedere paragrafo 4.8); pertanto, i pazienti che manifestano capogiri devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti di età pari e superiore a 6 anni trattati con ivacaftor, negli studi di Fase 3 controllati verso placebo combinati, della durata di 48 settimane, che si sono verificate con un'incidenza di almeno il 3% e fino al 9% più elevata rispetto al braccio placebo, sono state cefalea (23,9%), dolore orofaringeo (22,0%), infezione delle vie respiratorie superiori (22,0%), congestione nasale (20,2%), dolore addominale (15,6%), nasofaringite (14,7%), diarrea (12,8%), capogiri (9,2%), rash (12,8%) e batteri nell'escreato (12,8%). Aumenti delle transaminasi si sono verificati nel 12,8% dei pazienti trattati con ivacaftor, rispetto all'11,5% dei pazienti trattati con placebo.

Nei pazienti di età compresa fra i 2 ed i 6 anni, le reazioni avverse più comuni sono state congestione nasale (26,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (23,5%), aumenti delle transaminasi (14,7%), rash (11,8%) e batteri nell'escreato (11,8%).

Le reazioni avverse serie nei pazienti trattati con ivacaftor includevano dolore addominale e aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 2 riflette le reazioni avverse osservate con ivacaftor negli studi clinici (studi controllati verso placebo e non controllati), in cui la durata dell'esposizione a ivacaftor andava da 16 settimane a 144 settimane. La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2. Reazioni avverse nei pazienti trattati con ivacaftor di età pari e superiore a 2 anni		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	molto comune
	Nasofaringite	molto comune
	Rinite	comune

Tabella 2. Reazioni avverse nei pazienti trattati con ivacaftor di età pari e superiore a 2 anni		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	molto comune
	Capogiri	molto comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otalgia	comune
	Fastidio auricolare	comune
	Acufene	comune
	Iperemia della membrana timpanica	comune
	Disturbo vestibolare	comune
	Congestione auricolare	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo	molto comune
	Congestione nasale	molto comune
	Congestione sinusale	comune
	Eritema faringeo	comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	molto comune
	Diarrea	molto comune
Patologie epatobiliari	Aumenti delle transaminasi	molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	molto comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Massa in sede mammaria	comune
	Infiammazione mammaria	non comune
	Ginecomastia	non comune
	Patologia del capezzolo	non comune
	Dolore del capezzolo	non comune
Esami diagnostici	Batteri nell'escreato	molto comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie epatobiliari

Aumento delle transaminasi

Durante gli studi 1 e 2 controllati verso placebo della durata di 48 settimane, in pazienti di età pari e superiore a 6 anni, l'incidenza dei livelli massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente del 3,7%, 3,7% e 8,3% nei pazienti trattati con ivacaftor e dell'1,0%, 1,9% e 8,7% nei pazienti trattati con placebo. Due pazienti, uno trattato con placebo e uno con ivacaftor, hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa dell'aumento delle transaminasi, in ciascun caso > 8 volte l'ULN. Nessun paziente che ha ricevuto ivacaftor ha avuto un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN. Nei pazienti trattati con ivacaftor, la maggior parte degli aumenti delle transaminasi fino a 5 volte l'ULN si è risolta senza interruzione del trattamento. La somministrazione di ivacaftor è stata interrotta nella maggior parte dei pazienti con aumenti delle transaminasi > 5 volte l'ULN. In tutti i casi in cui il trattamento con ivacaftor è stato interrotto per via dell'aumento delle transaminasi e successivamente ripreso, è stato possibile proseguire con successo la somministrazione di ivacaftor (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza sono stati valutati in 34 pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni, 61 pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni e 94 pazienti di età compresa fra 12 e meno di 18 anni.

Generalmente il profilo di sicurezza è coerente fra i bambini e gli adolescenti, ed è inoltre coerente con i pazienti adulti.

Durante lo studio clinico di Fase 3 in aperto della durata di 24 settimane, condotto in 34 pazienti da 2 a meno di 6 anni di età (studio 7), l'incidenza di pazienti che manifestavano un aumento delle transaminasi (ALT o AST) > 3 volte l'ULN è stata del 14,7% (5/34). Tutti i 5 pazienti hanno avuto livelli massimi di ALT o AST > 8 volte l'ULN, che sono tornati ai livelli del basale dopo la sospensione della somministrazione di ivacaftor granulato. Il trattamento con ivacaftor è stato interrotto definitivamente in un paziente. Nei bambini di età compresa fra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza dei pazienti con aumenti delle transaminasi (ALT o AST) > 3 volte l'ULN è stata del 15,0% (6/40) nei pazienti trattati con ivacaftor e del 14,6% (6/41) nei pazienti che hanno ricevuto placebo. Un singolo paziente trattato con ivacaftor (2,5%) in questa fascia di età ha avuto un aumento delle ALT e AST > 8 volte l'ULN. Gli aumenti massimi nei test di funzionalità epatica (LFT) (AST o ALT) sono stati generalmente superiori nei soggetti pediatrici, rispetto a quelli in età più matura. In quasi tutti i casi di interruzione del trattamento a causa degli aumenti delle transaminasi e successiva ripresa, è stato possibile riprendere la somministrazione di ivacaftor con successo (vedere paragrafo 4.4). Sono stati osservati casi indicativi di *rechallenge* positivo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di ivacaftor. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, quali il monitoraggio dei parametri vitali, dei test della funzione epatica e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX02

Meccanismo d'azione

Ivacaftor è un potenziatore della proteina CFTR, vale a dire che ivacaftor *in vitro* aumenta il *gating* del canale CFTR per potenziare il trasporto di cloruro. Le risposte *in vitro* osservate in esperimenti di *patch clamp* a canale singolo, utilizzando frammenti di membrana provenienti da cellule di roditori che esprimono forme di CFTR mutanti, non corrispondono necessariamente alla risposta farmacodinamica *in vivo* (ad es. cloruro nel sudore) o al beneficio clinico. L'esatto meccanismo che induce ivacaftor a potenziare l'attività di *gating* delle forme normali e di alcune forme mutanti di CFTR in questo sistema non è stato completamente chiarito.

Effetti farmacodinamici

Negli studi 1 e 2 in pazienti con mutazione *G551D* in un allele del gene *CFTR*, ivacaftor ha prodotto riduzioni rapide (15 giorni), sostanziali (la variazione media del cloruro nel sudore, dal basale alla Settimana 24, è stata rispettivamente -48 mmol/l [IC al 95% -51, -45] e -54 mmol/l [IC al 95% -62, -47]) e sostenute (per 48 settimane) della concentrazione di cloruro nel sudore.

Nello studio 5, parte 1, in pazienti che avevano una mutazione di *gating* non-*G551D* nel gene *CFTR*, il trattamento con ivacaftor ha prodotto una rapida (15 giorni) e sostanziale variazione media del cloruro nel sudore, rispetto al basale, di -49 mmol/l (IC al 95% -57, -41), per 8 settimane di trattamento. Tuttavia, nei pazienti con mutazione *G970R-CFTR*, la variazione assoluta media (DS) del cloruro nel sudore alla Settimana 8 è stata di -6,25 (6,55) mmol/l. Risultati simili alla parte 1 sono stati osservati nella parte 2 dello studio. Alla visita di follow-up a 4 settimane (4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor), i valori medi del cloruro nel sudore per ogni gruppo tendevano verso i livelli precedenti al trattamento.

Nello studio 7, condotto in pazienti da 2 a meno di 6 anni di età con una mutazione di *gating* in almeno 1 allele del gene *CFTR* trattati con 50 mg o 75 mg di ivacaftor due volte al giorno, la variazione assoluta media del cloruro nel sudore rispetto al basale è stata -47 mmol/l (IC al 95% -58, -36) alla Settimana 24.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio 1 e 2: studi in pazienti con FC con mutazioni di gating G551D

L'efficacia di Kalydeco è stata valutata in due studi di Fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo su pazienti clinicamente stabili affetti da FC, che presentavano la mutazione *G551D* nel gene *CFTR* in almeno 1 allele e avevano una previsione di FEV₁ ≥ 40%.

In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 150 mg di ivacaftor o il placebo ogni 12 ore, con alimenti contenenti grassi, per 48 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC già prescritte (ad es. tobramicina, dornase alfa). Non era consentito l'uso di cloruro di sodio ipertonico per inalazione.

Lo studio 1 ha valutato 161 pazienti di età pari o superiore a 12 anni: 122 (75,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. All'inizio dello studio, i pazienti del gruppo placebo utilizzavano alcuni medicinali con una frequenza più elevata rispetto al gruppo ivacaftor. Questi medicinali comprendevano dornase alfa (73,1% vs. 65,1%), salbutamolo (53,8% vs. 42,2%), tobramicina (44,9% vs. 33,7%) e salmeterolo/fluticasone (41,0% vs. 27,7%). Al basale, il FEV₁ medio previsto era del 63,6% (intervallo: da 31,6% a 98,2%) e l'età media era 26 anni (intervallo: da 12 a 53 anni).

Lo studio 2 ha valutato 52 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni allo screening; il peso corporeo medio (DS) era 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. Al basale, il FEV₁ medio previsto era dell'84,2% (intervallo: da 44,0% a 133,8%) e l'età media era 9 anni (intervallo: da 6 a 12 anni); 8 (30,8%) pazienti nel gruppo placebo e 4 (15,4%) pazienti nel gruppo ivacaftor avevano un FEV₁ previsto inferiore al 70% al basale.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la variazione assoluta media dal basale del FEV₁ percentuale previsto, nell'arco di 24 settimane di trattamento.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV₁ percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, era di 10,6 punti percentuali (8,6, 12,6) nello studio 1 e di 12,5 punti percentuali (6,6, 18,3) nello studio 2. La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione media relativa (IC al 95%) del FEV₁ percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, era del 17,1% (13,9, 20,2) nello studio 1 e del 15,8% (8,4, 23,2) nello studio 2. La variazione media del FEV₁ (l), dal basale alla Settimana 24, è stata 0,37 l nel gruppo ivacaftor e 0,01 l nel gruppo placebo nello studio 1, e 0,30 l nel gruppo ivacaftor e 0,07 l nel gruppo placebo nello studio 2. In entrambi gli studi, il miglioramento del FEV₁ è stato di rapida insorgenza (Giorno 15) e sostenuto per tutte le 48 settimane.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV₁ percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, nei pazienti da 12 a 17 anni di età nello studio 1 era di 11,9 punti percentuali (5,9, 17,9). La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV₁ percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, nei pazienti con FEV₁ previsto al basale superiore al 90% nello studio 2 era di 6,9 punti percentuali (-3,8, 17,6).

I risultati per gli endpoint secondari clinicamente rilevanti sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3. Effetto di ivacaftor su altri endpoint di efficacia negli studi 1 e 2				
Studio 1			Studio 2	
Endpoint	Differenza tra i trattamenti^a (IC al 95%)	Valore p	Differenza tra i trattamenti^a (IC al 95%)	Valore p
Variatione assoluta media rispetto al basale del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R^b (punti)^c				
Fino alla Settimana 24	8,1 (4,7, 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Fino alla Settimana 48	8,6 (5,3, 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Rischio relativo di esacerbazione polmonare				
Fino alla Settimana 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Fino alla Settimana 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Variatione assoluta media rispetto al basale del peso corporeo (kg)				
Alla Settimana 24	2,8 (1,8, 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Alla Settimana 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Variatione media rispetto al basale dell'IMC (kg/m²)				
Alla Settimana 24	0,94 (0,62, 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Alla Settimana 48	0,93 (0,48, 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Variatione media rispetto al basale degli z-score				
z-score del peso per età alla Settimana 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	<0,0001
z-score dell'IMC per età alla Settimana 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	<0,0001

IC: intervallo di confidenza; NA: non analizzato per via della bassa incidenza di eventi

^a Differenza tra i trattamenti = effetto di ivacaftor – effetto del placebo

^b CFQ-R: il Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised è un questionario per la misurazione della qualità della vita correlata alla salute, specifico per la FC

^c I dati dello Studio 1 sono stati combinati dal CFQ-R per adulti/adolescenti e dal CFQ-R per bambini di 12-13 anni; i dati dello Studio 2 sono stati ottenuti dal CFQ-R per bambini di 6-11 anni

^d Hazard ratio per il tempo alla prima esacerbazione polmonare

^e Nei soggetti al di sotto di 20 anni di età (curve di crescita CDC)

Studio 5: studio in pazienti con FC con mutazioni di gating non-G551D

Lo studio 5 era uno studio crossover di Fase 3, in due parti, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (parte 1), seguito da un periodo di estensione in aperto di 16 settimane (parte 2), per valutare l'efficacia e la sicurezza di ivacaftor nei pazienti con FC di età pari o superiore a 6 anni che hanno una mutazione di *gating* non-G551D nel gene *CFTR* (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P o G1349D).

Nella parte 1, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 150 mg di ivacaftor o il placebo ogni 12 ore, con alimenti contenenti grassi, per 8 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC già prescritte, e sono passati all'altro trattamento per le seconde 8 settimane dopo un periodo di washout di 4-8 settimane. Non era consentito l'uso di soluzione fisiologica ipertonica per inalazione. Nella parte 2, tutti i pazienti hanno ricevuto ivacaftor come indicato nella parte 1 per ulteriori 16 settimane. La durata del trattamento continuo con ivacaftor è stata di 24 settimane per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento placebo/ivacaftor nella parte 1 e di 16 settimane per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento ivacaftor/placebo nella parte 1.

Sono stati arruolati trentanove pazienti (età media 23 anni), con FEV₁ al basale previsto $\geq 40\%$ (FEV₁ medio previsto 78% [intervallo: da 43% a 119%]). Il sessantadue percento (24/39) di loro presentava la mutazione *F508del-CFTR* nel secondo allele. In totale 36 pazienti hanno proseguito verso la parte 2 (18 per sequenza di trattamento).

Nella parte 1 dello studio 5, il FEV₁ medio percentuale previsto al basale, nei pazienti trattati con placebo, era del 79,3%, mentre nei pazienti trattati con ivacaftor questo valore era pari al 76,4%. Il valore medio complessivo post-basale era rispettivamente del 76,0% e dell'83,7%. La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 8, del FEV₁ percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era del 7,5% nel periodo di trattamento con ivacaftor e di -3,2% nel periodo di trattamento con placebo. La differenza di trattamento osservata (IC al 95%) tra ivacaftor e placebo è stata del 10,7% (7,3, 14,1) ($p < 0,0001$).

L'effetto di ivacaftor nella popolazione generale dello studio 5 (inclusi gli endpoint secondari variazione assoluta dell'IMC a 8 settimane di trattamento e variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R per 8 settimane di trattamento) e per mutazione individuale (variazione assoluta del cloruro nel sudore e del FEV₁ percentuale previsto alla Settimana 8) è riportato nella Tabella 4. Sulla base della risposta clinica (FEV₁ percentuale previsto) e farmacodinamica (cloruro nel sudore) a ivacaftor, non è stato possibile stabilire l'efficacia nei pazienti con mutazione *G970R*.

Tabella 4. Effetto di ivacaftor sulle variabili di efficacia nella popolazione generale e per specifiche mutazioni del *CFTR*

Variazione assoluta del FEV ₁ previsto	IMC (kg/m ²)	Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R (punti)
Fino alla Settimana 8	Alla Settimana 8	Fino alla Settimana 8
Tutti i pazienti (N=39) Risultati riportati come variazione media (IC al 95%) rispetto al basale pazienti trattati con ivacaftor vs placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Pazienti raggruppati per tipi di mutazione (n)
Risultati riportati come variazione media (minimo, massimo) rispetto al basale per i pazienti trattati con ivacaftor alla Settimana 8*:

Mutazione (n)	Variazione assoluta del cloruro nel sudore (mmol/l)	Variazione assoluta del FEV ₁ percentuale previsto (punti percentuali)
	Alla Settimana 8	Alla Settimana 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* I test statistici non sono stati eseguiti a causa dei numeri limitati per le mutazioni individuali.

† Rispecchia i risultati dell'unico paziente con mutazione *G551S* con dati al punto di rilevazione temporale di 8 settimane.

†† n=3 per l'analisi della variazione assoluta del cloruro nel sudore

Nella parte 2 dello studio 5, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto dopo 16 settimane di trattamento continuo con ivacaftor (pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento ivacaftor/placebo nella parte 1) è stata del 10,4% (13,2%). Alla visita di follow-up, 4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto, rispetto alla Settimana 16 della parte 2, è stata di -5,9% (9,4%). Per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento placebo/ivacaftor nella parte 1 vi è stata un'ulteriore variazione media (DS) del 3,3% (9,3%) nel FEV₁ percentuale previsto dopo ulteriori 16 settimane di trattamento con ivacaftor. Alla visita di follow-up, 4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto, rispetto alla Settimana 16 della parte 2, è stata di -7,4% (5,5%).

Studio 3: Studio in pazienti con FC con mutazione F508del nel gene CFTR

Lo studio 3 (parte A) è uno studio di Fase 2 randomizzato in rapporto 4:1, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 16 settimane di ivacaftor (150 mg ogni 12 ore), condotto in 140 pazienti con FC di età pari o superiore a 12 anni, omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR e con FEV₁ previsto \geq 40%.

La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 16, del FEV₁ percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era di 1,5 punti percentuali nel gruppo ivacaftor e di -0,2 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza tra i trattamenti stimata per ivacaftor vs. placebo era di 1,7 punti percentuali (IC al 95% -0,6, 4,1); questa differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,15$).

Studio 4: studio di estensione in aperto

Nello studio 4 i pazienti che avevano completato il trattamento negli studi 1 e 2 con placebo sono stati trasferiti a ivacaftor, mentre i pazienti trattati con ivacaftor hanno continuato a riceverlo per un minimo di 96 settimane; vale a dire che la durata di trattamento con ivacaftor è stata di almeno 96 settimane per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor e di almeno 144 settimane per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

Centoquarantaquattro (144) pazienti dello studio 1 sono passati allo studio 4, 67 nel gruppo placebo/ivacaftor e 77 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor. Quarantotto (48) pazienti dello studio 2 sono passati allo studio 4, 22 nel gruppo placebo/ivacaftor e 26 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

La Tabella 5 mostra i risultati della variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto per entrambi i gruppi di pazienti. Per i pazienti del gruppo placebo/ivacaftor, il FEV₁ percentuale previsto al basale è quello dello studio 4, mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor il valore basale è quello degli studi 1 e 2.

Tabella 5. Effetto di ivacaftor sul FEV₁ percentuale previsto nello studio 4			
Studio iniziale e gruppo di trattamento	Durata del trattamento con ivacaftor (Settimane)	Variazione assoluta rispetto al basale del FEV₁ percentuale previsto (punti percentuali)	
		N	Media (DS)
Studio 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Studio 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)
* Il trattamento ha avuto luogo durante lo studio di Fase 3 in cieco, controllato, della durata di 48 settimane.			
[†] Variazione rispetto al basale dello studio precedente, dopo 48 settimane di trattamento con placebo.			

Se si confronta la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto dal valore basale nello studio 4, per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor (n=72) trasferiti dallo studio 1, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto risulta pari allo 0,0% (9,05), mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor trasferiti dallo studio 2 questo valore è pari allo 0,6% (9,1). Ciò dimostra che i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor hanno mantenuto il miglioramento osservato alla Settimana 48 dello studio iniziale (dal Giorno 0 fino alla Settimana 48) del FEV₁ percentuale previsto fino alla Settimana 144. Non vi sono stati ulteriori miglioramenti nello studio 4 (dalla Settimana 48 alla Settimana 144).

Per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor provenienti dallo studio 1, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato più elevato nello studio iniziale quando i pazienti venivano trattati con placebo (1,34 eventi/anno) che durante il successivo studio 4, quando i pazienti sono stati trasferiti a ivacaftor (0,48 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48 e 0,67 eventi/anno dalla Settimana 48 alla Settimana 96). Per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor provenienti dallo studio 1, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato di 0,57 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48, quando i pazienti venivano trattati con ivacaftor. Quando sono stati trasferiti allo studio 4, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato di 0,91 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48 e di 0,77 eventi/anno dalla Settimana 48 alla Settimana 96.

Per i pazienti trasferiti dallo studio 2, il numero di eventi è stato complessivamente basso.

Studio 7: studio in pazienti pediatriche affette da FC da 2 a meno di 6 anni di età, con mutazione G551D o altra mutazione di gating

Il profilo farmacocinetico, la sicurezza e l'efficacia di ivacaftor in 34 pazienti da 2 a meno di 6 anni di età affetti da FC, con mutazione *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* nel gene *CFTR*, sono stati valutati in uno studio non controllato di 24 settimane condotto con ivacaftor (i pazienti di peso inferiore a 14 kg sono stati trattati con ivacaftor 50 mg e i pazienti di peso pari o superiore a 14 kg sono stati trattati con ivacaftor 75 mg). Ivacaftor è stato somministrato per via orale ogni 12 ore con alimenti contenenti grassi, in aggiunta alle terapie prescritte per la FC.

I pazienti nello studio 7 avevano un'età compresa tra 2 e meno di 6 anni (età media 3 anni). Ventisei dei 34 pazienti arruolati (76,5%) avevano un genotipo *CFTR G551D/F508del*, mentre solo 2 pazienti avevano una mutazione non-*G551D* (*S549N*). Il valore medio (DS) del cloruro nel sudore al basale (n = 25) era 97,88 mmol/l (14,00). Il valore medio (DS) dell'elastasi-1 fecale al basale (n = 27) era 28 µg/g (95).

L'endpoint primario di sicurezza è stato valutato fino alla Settimana 24 compresa (vedere paragrafo 4.8). Gli endpoint di efficacia secondari ed esplorativi valutati sono stati la variazione assoluta rispetto al basale del cloruro nel sudore durante le 24 settimane di trattamento, la variazione assoluta rispetto al basale di peso, indice di massa corporea (IMC) e statura (corroborata dagli z-score di peso, IMC e statura) a 24 settimane di trattamento e parametri di funzionalità pancreatiche, quali elastasi-1 fecale. I dati sul FEV₁ percentuale previsto (endpoint esplorativo) erano disponibili per 3 pazienti nel gruppo ivacaftor 50 mg e 17 pazienti nel gruppo trattato con 75 mg.

La variazione assoluta complessiva (entrambi i gruppi di dosi di ivacaftor combinati) media (DS) rispetto al basale dell'IMC alla Settimana 24 è stata di 0,32 kg/m² (0,54), mentre la variazione complessiva media (DS) dello z-score dell'IMC per età era pari a 0,37 (0,42). La variazione complessiva media (DS) dello z-score della statura per età era pari a -0,01 (0,33). La variazione complessiva media (DS) rispetto al basale dell'elastasi-1 fecale (n = 27) è stata di 99,8 µg/g (138,4). Sei pazienti con livelli iniziali inferiori a 200 µg/g hanno raggiunto, alla Settimana 24, un livello di ≥ 200 µg/g. La variazione complessiva media (DS) del FEV₁ percentuale previsto dal basale alla Settimana 24 (endpoint esplorativo) è stata pari a 1,8 (17,81).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kalydeco in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ivacaftor è simile in volontari adulti sani e pazienti con FC.

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di 150 mg, a volontari sani a stomaco pieno, la media (\pm DS) per AUC e C_{\max} era rispettivamente 10.600 (5.260) ng*h/ml e 768 (233) ng/ml. Dopo la somministrazione ogni 12 ore, le concentrazioni plasmatiche di ivacaftor allo *steady-state* sono state raggiunte entro 3-5 giorni, con un rapporto di accumulo compreso tra 2,2 e 2,9.

Assorbimento

Dopo la somministrazione di dosi orali ripetute di ivacaftor, l'esposizione di ivacaftor è aumentata in genere con la dose, da 25 mg ogni 12 ore a 450 mg ogni 12 ore. L'esposizione di ivacaftor è aumentata di circa 2,5-4 volte in caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi. Pertanto, ivacaftor deve essere somministrato con alimenti contenenti grassi. Il t_{\max} mediano (intervallo) è di circa 4,0 (3,0, 6,0) ore a stomaco pieno.

La biodisponibilità di ivacaftor granulato (2 bustine da 75 mg) è stata simile a quella della compressa da 150 mg quando è stato somministrato con alimenti contenenti grassi a soggetti adulti sani. Il rapporto della media geometrica dei minimi quadrati (IC al 90%) per il granulato rispetto alle compresse è stato 0,951 (0,839, 1,08) per l'AUC_{0-∞} e 0,918 (0,750, 1,12) per la C_{\max} . L'effetto del cibo sull'assorbimento di ivacaftor è simile per entrambe le formulazioni (compresse e granulato).

Distribuzione

Ivacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'alfa-1 glicoproteina acida e all'albumina. Ivacaftor non si lega agli eritrociti umani.

Dopo la somministrazione orale di 150 mg ogni 12 ore per 7 giorni, in volontari sani a stomaco pieno, il volume di distribuzione apparente medio (\pm DS) era 353 (122) l.

Biotrasformazione

Ivacaftor è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che ivacaftor è metabolizzato principalmente dal CYP3A. M1 e M6 sono i due metaboliti principali di ivacaftor nell'uomo. M1 ha circa un sesto della potenza di ivacaftor ed è considerato farmacologicamente attivo. M6 ha meno di un quinto della potenza di ivacaftor e non è considerato farmacologicamente attivo.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale, la maggior parte di ivacaftor (87,8%) è stata eliminata con le feci, dopo conversione metabolica. I metaboliti principali M1 e M6 sono responsabili di circa il 65% della dose totale eliminata: il 22% come M1 e il 43% come M6. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come farmaco progenitore immodificato. L'emivita terminale apparente è stata di circa 12 ore, dopo una dose singola somministrata a stomaco pieno. La clearance apparente (CL/F) di ivacaftor è risultata simile per i soggetti sani e i pazienti con FC. La CL/F media (\pm DS) per una dose singola da 150 mg è stata 17,3 (8,4) l/h in soggetti sani.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di ivacaftor è in genere lineare rispetto al tempo o alla dose compresa tra 25 mg e 250 mg.

Insufficienza epatica

Dopo una dose singola di 150 mg di ivacaftor, i soggetti adulti con funzione epatica moderatamente alterata (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) avevano una C_{\max} di ivacaftor simile (media [\pm DS] di 735 [331] ng/ml), ma presentavano un raddoppiamento approssimativo dell'AUC_{0-∞} di ivacaftor (media [\pm DS] di 16800 [6140] ng*h/ml), rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Le simulazioni per la predizione dell'esposizione di ivacaftor allo *steady-state* hanno dimostrato che, riducendo il dosaggio da 150 mg ogni 12 ore a 150 mg una volta al giorno, gli adulti con moderata insufficienza epatica avrebbero valori di C_{\min} allo *steady-state* paragonabili a quelli ottenuti con una dose di 150 mg ogni 12 ore negli adulti senza insufficienza epatica. Pertanto, nei pazienti con moderata insufficienza epatica è

raccomandata una dose ridotta di 50 mg una volta al giorno in pazienti di 2 anni di età e oltre con peso corporeo inferiore a 14 kg, e di 75 mg una volta al giorno per quelli con peso corporeo compreso fra 14 kg e meno di 25 kg. L'impatto di una lieve insufficienza epatica (Child-Pugh Classe A, punteggio da 5 a 6) sulla farmacocinetica di ivacaftor non è stato studiato, ma si prevede un aumento dell' $AUC_{0-\infty}$ di ivacaftor di meno di due volte. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con lieve insufficienza epatica.

Non sono stati condotti studi su pazienti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh Classe C, punteggio da 10 a 15), ma si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con moderata insufficienza epatica. Pertanto, l'uso di ivacaftor in pazienti con insufficienza epatica grave non è raccomandato, a meno che i benefici non superino i rischi. In tali casi, la dose iniziale deve essere quella sopra raccomandata, ma somministrata a giorni alterni. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza renale

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con ivacaftor nei pazienti con insufficienza renale. In uno studio di farmacocinetica nell'uomo, l'eliminazione di ivacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo il 6,6% della radioattività totale è stata recuperata nelle urine). Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come composto progenitore immodificato (meno dello 0,01% dopo una dose orale singola di 500 mg). Pertanto, non sono raccomandati aggiustamenti della dose in caso di lieve e moderata insufficienza renale. Tuttavia, si raccomanda cautela nella somministrazione di ivacaftor a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

L'esposizione a ivacaftor prevista sulla base delle concentrazioni di ivacaftor osservate negli studi di Fase 2 e 3, determinata mediante l'analisi farmacocinetica di popolazione, viene presentata per fascia d'età nella Tabella 6. Le esposizioni nei soggetti da 6 a 11 anni sono predizioni basate su simulazioni tratte dal modello di farmacocinetica di popolazione, utilizzando i dati ottenuti per questa fascia d'età.

Tabella 6. Esposizione media (DS) a ivacaftor per fascia d'età			
Fascia d'età	Dose	$C_{min, ss}$ (ng/ml)	$AUC_{\tau, ss}$ (ng.h/ml)
da 2 a 5 anni di età (< 14 kg)	50 mg ogni 12 h	577 (317)	10500 (4260)
da 2 a 5 anni di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	629 (296)	11300 (3820)
da 6 a 11 anni di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	641 (329)	10760 (4470)
da 6 a 11 anni di età (≥ 25 kg)	150 mg ogni 12 h	958 (546)	15300 (7340)
da 12 a 17 anni di età	150 mg ogni 12 h	564 (242)	9240 (3420)
adulti (≥ 18 anni di età)	150 mg ogni 12 h	701 (317)	10700 (4100)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Ivacaftor ha prodotto un effetto inibitorio concentrazione-dipendente sulla corrente di coda del gene umano ether-à-go-go-correlato (hERG), con un IC_{15} di 5,5 μ M, paragonabile alla C_{max} (5,0 μ M) per ivacaftor al dosaggio terapeutico. Tuttavia, non si è osservato alcun prolungamento del QT indotto da ivacaftor, in uno studio di telemetria sul cane a dosi singole fino a 60 mg/kg, né nelle misurazioni dell'ECG da studi con dosi ripetute, di durata fino a 1 anno, al livello di dose di 60 mg/kg/die nei cani (C_{max} dopo 365 giorni = da 36,2 a

47,6 µM). Ivacaftor ha prodotto un aumento dose-correlato ma transitorio dei parametri della pressione arteriosa nei cani, a dosi orali singole fino a 60 mg/kg.

Ivacaftor non ha causato tossicità del sistema riproduttivo in maschi e femmine di ratto, rispettivamente a 200 e 100 mg/kg/die. Nelle femmine, dosi superiori a queste sono state associate a riduzioni dell'indice di fertilità generale, numero di gravidanze, numero di corpi lutei e siti di impianto, oltre ad alterazioni del ciclo estrale. Nei maschi, si è osservata una leggera riduzione del peso delle vescicole seminali.

Ivacaftor non è risultato teratogeno quando è stato somministrato per via orale a femmine di ratto e di coniglio gravide, durante la fase dell'organogenesi dello sviluppo fetale, a dosi che hanno prodotto esposizioni pari, rispettivamente, a circa 5 volte (in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali) e 11 volte (in base all'AUC per ivacaftor) l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo. Nei ratti, a dosi tossiche per la madre, ivacaftor ha prodotto riduzione del peso corporeo fetale e un aumento dell'incidenza di costole cervicali, ipoplasia costale, costole ondulate e irregolarità dello sterno, incluse fusioni. Non è nota la significatività di questi risultati per gli esseri umani.

Ivacaftor non ha causato difetti dello sviluppo nella prole di femmine di ratto gravide, trattate per via orale dalla gravidanza fino al parto e allo svezzamento con 100 mg/kg/die. Dosi superiori a questa hanno prodotto riduzioni rispettivamente del 92% e 98% degli indici di sopravvivenza e allattamento, oltre a riduzioni del peso corporeo della prole.

Evidenze di cataratta sono state osservate nei ratti giovani trattati, dal 7° al 35° Giorno post-natale, con dosi di 10 mg/kg/die e superiori (che hanno prodotto esposizioni pari a 0,22 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo sulla base dell'esposizione sistemica di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali). Questo risultato non è stato osservato nei feti di ratto di madri trattate dal 7° al 17° Giorno di gestazione, in prole di ratto esposta in una certa misura attraverso l'ingestione di latte fino al 20° giorno post-natale, in ratti di 7 settimane di età, o in cani di 4-5 mesi di età. Non è nota la potenziale pertinenza di questi risultati per gli esseri umani.

Studi della durata di due anni, nei topi e nei ratti, per valutare il potenziale cancerogeno di ivacaftor hanno dimostrato assenza di cancerogenicità in entrambe le specie. Le esposizioni plasmatiche a ivacaftor nei maschi e nelle femmine di topo, alla dose non cancerogena (200 mg/kg/die, la dose massima testata) sono state rispettivamente circa 4 e 7 volte più elevate rispetto all'esposizione misurata nell'uomo dopo la terapia con ivacaftor, e almeno, rispettivamente, 1,2 e 2,4 volte più elevate rispetto alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali. Le esposizioni plasmatiche a ivacaftor nei maschi e nelle femmine di ratto, alla dose non cancerogena (50 mg/kg/die, la dose massima testata), sono state, rispettivamente, circa 16 e 29 volte più elevate rispetto all'esposizione misurata nell'uomo dopo la terapia con ivacaftor, e, rispettivamente, 6 e 9 volte più elevate rispetto alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti principali.

Ivacaftor è risultato negativo per la genotossicità in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silicio biossido colloidale
Croscarmellosa sodica
Ipromellosa acetato succinato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Mannitolo
Sucralosio
Sodio laurilsolfato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta miscelata, la miscela si è dimostrata stabile per un'ora.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il granulato è confezionato in bustina in polietilene tereftalato biorientato/polietilene/foglio di alluminio/polietilene (BOPET/PE/foglio di alluminio/PE).

Confezione da 56 bustine (contiene 4 singole custodie di 14 bustine ciascuna).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 1923 437672

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/003-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2012
Data del rinnovo più recente: 28 Aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Obbligo di condurre misure post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
<p>Il richiedente deve condurre uno studio osservazionale a lungo termine della durata di 5 anni con ivacaftor in pazienti con fibrosi cistica, comprendente anche endpoint microbiologici e clinici (ad es. esacerbazioni), secondo un protocollo concordato con il CHMP. Il richiedente deve presentare analisi ad interim annuali e il CSR finale entro dicembre 2017.</p>	<p>Dicembre 2017</p>
<p>Studio di efficacia a lungo termine per confrontare la progressione della malattia tra i bambini con FC che hanno una specifica mutazione di <i>gating</i> nel gene <i>CFTR</i> e un'età compresa tra 2 e 5 anni all'inizio del trattamento con Kalydeco, rispetto alla progressione della malattia in una coorte abbinata concomitante di bambini con FC mai sottoposti a trattamento con Kalydeco.</p>	<p>Analisi ad interim 1: dicembre 2017</p> <p>Analisi ad interim 2: dicembre 2019</p> <p>Analisi ad interim 3: dicembre 2021</p> <p>Rapporto finale: dicembre 2023</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA PER BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film
Ivacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 150 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

ISTRUZIONI PER L'USO

Assumere una compressa (150 mg) di Kalydeco ogni 12 ore. Kalydeco deve essere assunto con cibi contenenti grassi. Non spezzare, masticare o sciogliere le compresse.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 1923 437672

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kalydeco 150 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 150 mg compresse
Ivacaftor

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA PER FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film
Ivacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 150 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

ISTRUZIONI PER L'USO

Assumere una compressa (150 mg) di Kalydeco ogni 12 ore. Kalydeco deve essere assunto con cibi contenenti grassi. Non spezzare, masticare o sciogliere le compresse.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 1923 437672

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kalydeco 150 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film
Ivacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 150 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 1923 437672

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA PER BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 50 mg granulato in bustina
Ivacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina di granulato contiene 50 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato in bustina

56 bustine

4 singole custodie di 14 bustine ciascuna

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

ISTRUZIONI PER L'USO

Assumere una bustina (50 mg) di Kalydeco granulato ogni 12 ore. Miscelare tutto il contenuto di una bustina con 5 ml di alimenti morbidi o liquidi a temperatura ambiente o inferiore, idonei per l'età dei pazienti, e consumarlo completamente. Utilizzare entro un'ora dalla miscelazione, subito prima o subito dopo un pasto o uno spuntino contenente grassi.

Per aprire, sollevare qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare entro un'ora dalla miscelazione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 1923 437672

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kalydeco 50 mg granulato

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

CUSTODIA PER BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 50 mg granulato in bustina
Ivacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 50 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato in bustina

14 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

ISTRUZIONI PER L'USO

Assumere una bustina (50 mg) di Kalydeco granulato ogni 12 ore.

Miscelare tutto il contenuto di una bustina con 5 ml di alimenti morbidi o liquidi a temperatura ambiente o inferiore, idonei per l'età dei pazienti, e consumarlo completamente.

Utilizzare entro un'ora dalla miscelazione, subito prima o subito dopo un pasto o uno spuntino contenente grassi.

Utilizzare tutte le dosi per 7 giorni prima di iniziare una nuova confezione.

Mattina

Sera

DOM LUN MAR MER GIO VEN SAB

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 1923 437672

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/003

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kalydeco 50 mg granulato
Ivacaftor
Per uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA PER BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 75 mg granulato in bustina
Ivacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina di granulato contiene 75 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato in bustina

56 bustine

4 singole custodie di 14 bustine ciascuna

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

ISTRUZIONI PER L'USO

Assumere una bustina (75 mg) di Kalydeco granulato ogni 12 ore. Miscelare tutto il contenuto di una bustina con 5 ml di alimenti morbidi o liquidi a temperatura ambiente o inferiore, idonei per l'età dei pazienti, e consumarlo completamente. Utilizzare entro un'ora dalla miscelazione, subito prima o subito dopo un pasto o uno spuntino contenente grassi.

Per aprire, sollevare qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare entro un'ora dalla miscelazione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 1923 437672

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kalydeco 75 mg granulato

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

CUSTODIA PER BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 75 mg granulato in bustina
Ivacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 75 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato in bustina

14 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

ISTRUZIONI PER L'USO

Assumere una bustina (75 mg) di Kalydeco granulato ogni 12 ore.

Miscelare tutto il contenuto di una bustina con 5 ml di alimenti morbidi o liquidi a temperatura ambiente o inferiore, idonei per l'età dei pazienti, e consumarlo completamente.

Utilizzare entro un'ora dalla miscelazione, subito prima o subito dopo un pasto o uno spuntino contenente grassi.

Utilizzare tutte le dosi per 7 giorni prima di iniziare una nuova confezione.

Mattina

Sera

DOM LUN MAR MER GIO VEN SAB

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 1923 437672

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/004

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kalydeco 75 mg granulato

Ivacaftor

Per uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film

Ivacaftor

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Kalydeco e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Kalydeco
3. Come prendere Kalydeco
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kalydeco
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Kalydeco e a cosa serve

Kalydeco contiene il principio attivo ivacaftor. Ivacaftor agisce a livello del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), una proteina che forma un canale in corrispondenza della superficie cellulare, che consente a particelle come il cloruro di entrare e di uscire dalla cellula. A causa delle mutazioni nel gene *CFTR* (vedere di seguito), il movimento del cloruro è ridotto nelle persone con fibrosi cistica (FC). Ivacaftor aiuta alcune proteine CFTR anomale ad aprirsi con maggiore frequenza, per migliorare il movimento del cloruro in entrata e in uscita dalla cellula.

Kalydeco compresse è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari o superiore a 6 anni e di peso pari o superiore a 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di *gating* nel gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*.

Kalydeco compresse è indicato anche per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari o superiore a 18 anni, che hanno una mutazione *R117H* nel gene *CFTR*.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Kalydeco

Non prenda Kalydeco

- se è allergico a ivacaftor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Kalydeco.

- Ivacaftor deve essere utilizzato esclusivamente in pazienti che presentino almeno una delle mutazioni nel gene *CFTR* elencate al paragrafo 1 (Che cos'è Kalydeco e a cosa serve).

- Aumenti degli enzimi del fegato nel sangue sono stati osservati in alcune persone trattate con ivacaftor. Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi, che potrebbero essere un segno di problemi al fegato:
 - Dolore o fastidio nell'area dello stomaco in alto a destra (addominale)
 - Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
 - Perdita dell'appetito
 - Nausea o vomito
 - Urine scure

Il medico prescriverà alcuni esami del sangue per verificare la funzione del fegato prima del trattamento e durante il trattamento con ivacaftor, in particolare nel primo anno e soprattutto se ha avuto valori elevati degli enzimi epatici in passato.

- Informi il medico se le è stata diagnosticata una malattia al fegato o ai reni, perché potrebbe essere necessario modificare la dose di Kalydeco in caso di problemi moderati o gravi alla funzione del fegato (consulti il paragrafo 3 Come prendere Kalydeco).
- Kalydeco non è raccomandato per i pazienti che si sono sottoposti a trapianto d'organo.
- Un'anomalia del cristallino (cataratta), senza effetto sulla vista, è stata osservata in alcuni bambini e adolescenti trattati con ivacaftor.
Il medico può eseguire alcuni esami dell'occhio prima e durante il trattamento con ivacaftor.

Bambini

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 2 anni con mutazioni di *gating*, perché non è noto se ivacaftor sia sicuro ed efficace per loro, né a soggetti di età inferiore a 18 anni con una mutazione *R117H*, perché ivacaftor potrebbe non essere efficace in questi pazienti.

Le compresse di Kalydeco non sono adatte ai bambini di età inferiore a 6 anni.

Altri medicinali e Kalydeco

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono influire sull'azione di Kalydeco o rendere più probabile la comparsa di effetti indesiderati. Kalydeco può inoltre influire sull'azione di altri medicinali.

Informi il medico se sta assumendo uno dei medicinali seguenti:

- Ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, fluconazolo, medicinali antimicotici usati per il trattamento delle infezioni da funghi
- Telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina, medicinali antibiotici usati per il trattamento delle infezioni da batteri
- Fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, medicinali anticonvulsivanti usati per il trattamento delle crisi epilettiche
- Medicinali erboristici, come erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)
- Midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, benzodiazepine usate per il trattamento di ansia, insonnia, agitazione, ecc.
- Ciclosporina, tacrolimus, immunosoppressori utilizzati dopo un trapianto d'organo
- Digossina, glicosidi cardiaci usati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata e un'anomalia del ritmo del cuore, chiamata fibrillazione atriale
- Warfarin, anticoagulanti usati per prevenire la formazione o la crescita di volume dei coaguli nel sangue e nei vasi sanguigni.

Informi il medico se sta assumendo uno di questi medicinali. Il medico potrà decidere di modificare la dose o di sottoporla a ulteriori controlli.

Kalydeco con cibi e bevande

Eviti alimenti contenenti pompelmo o arance amare durante il trattamento con Kalydeco, perché potrebbero aumentare l'esposizione di ivacaftor nell'organismo.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Può essere meglio evitare di usare Kalydeco durante la gravidanza, se possibile, e il medico la aiuterà a decidere la cosa migliore per lei e per il bambino.

Non è noto se ivacaftor sia escreto nel latte umano. Se prevede di allattare al seno, chiedi consiglio al medico prima di prendere Kalydeco. Il medico deciderà se raccomandare l'interruzione dell'allattamento con latte materno o l'interruzione della terapia con ivacaftor. Il medico terrà in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kalydeco può causare capogiri. Non guidi veicoli e non utilizzi macchinari a meno che non sia sicuro di non avere questi sintomi.

Kalydeco contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Kalydeco

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è una compressa da 150 mg ogni 12 ore (in totale 2 compresse: 300 mg al giorno) con alimenti contenenti grassi. Deve continuare a usare tutti gli altri medicinali che usa di solito, a meno che il medico non le dica di interromperne l'assunzione.

Se ha moderati o gravi problemi con la funzione del fegato, il medico potrebbe ridurre la dose di Kalydeco, perché il fegato non elimina ivacaftor alla stessa velocità con cui viene eliminato nelle persone con funzione del fegato normale.

- Moderati problemi al fegato: la dose può essere ridotta a una compressa da 150 mg una volta al giorno.
- Gravi problemi al fegato: l'uso non è raccomandato, ma il medico deciderà se è opportuno per lei usare il medicinale e, in questo caso, la dose deve essere ridotta a una compressa da 150 mg a giorni alterni.

Kalydeco è per uso orale.

Ingerisca la compressa intera. Non deve spezzare, masticare o sciogliere le compresse.

Esempi di pasti o spuntini contenenti grassi sono quelli preparati con burro o olio, o quelli contenenti uova. Altri alimenti contenenti grassi sono:

- formaggi, latte intero, prodotti caseari a base di latte intero, yogurt, cioccolato
- carne, pesce azzurro
- avocado, hummus, prodotti a base di soia (tofu)
- frutta secca, barrette o bevande proteiche contenenti grassi

Se prende più Kalydeco di quanto deve

Potrebbero comparire effetti indesiderati, inclusi quelli indicati nel paragrafo 4 seguente. In tale caso, contatti il medico o il farmacista per chiedere consiglio. Se possibile, tenga con sé il medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Kalydeco

Prenda la dose dimenticata se sono passate meno di 6 ore dall'orario previsto. In caso contrario, aspetti fino alla successiva dose prevista normalmente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Kalydeco

Prenda Kalydeco per tutto il periodo raccomandato dal medico. Non interrompa il trattamento se non su indicazione del medico. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati gravi comprendono dolore allo stomaco (addominale) e aumento degli enzimi del fegato nel sangue. Contatti immediatamente il medico se si manifesta uno di questi effetti.

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- Infezione delle vie respiratorie superiori (raffreddore comune), inclusi mal di gola e congestione nasale
- Mal di testa
- Capogiri
- Diarrea
- Eruzione cutanea
- Alterazione del tipo di batteri presenti nel muco

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Naso che cola
- Mal di orecchie, disturbo alle orecchie
- Ronzio alle orecchie
- Arrossamento all'interno dell'orecchio
- Malattia dell'orecchio interno (sensazione di vertigine o testa che gira)
- Congestione dei seni nasali
- Arrossamento nella gola
- Massa nella mammella

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- Congestione dell'orecchio
- Infiammazione della mammella
- Ingrossamento della mammella
- Alterazioni o dolore al capezzolo

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Gli effetti indesiderati riscontrati nei bambini sono simili a quelli osservati negli adulti e negli adolescenti. Tuttavia, gli aumenti degli enzimi epatici nel sangue si osservano con maggiore frequenza nei bambini piccoli.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema**

nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kalydeco

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kalydeco

- Il principio attivo è ivacaftor. Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di ivacaftor.
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 – Kalydeco contiene lattosio), ipromellosa acetato succinato, croscarmellosa sodica, sodio laurilsolfato, silicio biossido colloidale e magnesio stearato.
 - Rivestimento: alcol polivinilico, titanio biossido (E171), macrogol (PEG 3350), talco, carminio d'indaco lacca di alluminio (E132) e cera carnauba.
 - Inchiostro di stampa: gomma lacca, ossido di ferro nero (E172), propilenglicole e ammonio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Kalydeco e contenuto della confezione

Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore azzurro, a forma di capsula, 16,5 mm x 8,4 mm, con "V 150" stampato in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro.

Kalydeco è disponibile nelle seguenti confezioni:

- Blister contenente 56 compresse rivestite con film
- Flacone contenente 56 compresse rivestite con film

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Regno Unito
Tel: +44 (0) 1923 437672

Produttore
Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Regno Unito

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Kalydeco 50 mg granulato in bustina
Kalydeco 75 mg granulato in bustina
Ivacaftor

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il suo bambino prenda questo medicinale perché contiene importanti informazioni per il suo bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico del suo bambino o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il suo bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del suo bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del suo bambino o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Kalydeco e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il suo bambino prenda Kalydeco
3. Come prendere Kalydeco
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kalydeco
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Kalydeco e a cosa serve

Kalydeco contiene il principio attivo ivacaftor. Ivacaftor agisce a livello del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), una proteina che forma un canale in corrispondenza della superficie cellulare, che consente a particelle come il cloruro di entrare e di uscire dalla cellula. A causa delle mutazioni nel gene *CFTR* (vedere di seguito), il movimento del cloruro è ridotto nelle persone con fibrosi cistica (FC). Ivacaftor aiuta alcune proteine CFTR anomale ad aprirsi con maggiore frequenza, per migliorare il movimento del cloruro in entrata e in uscita dalla cellula.

Kalydeco granulato è indicato per il trattamento dei bambini affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari o superiore a 2 anni e di peso inferiore a 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di *gating* nel gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*.

2. Cosa deve sapere prima che il suo bambino prenda Kalydeco

Non usi Kalydeco

- se il suo bambino è allergico a ivacaftor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico del suo bambino prima che il suo bambino prenda Kalydeco.

- Ivacaftor deve essere utilizzato esclusivamente in pazienti che presentino almeno una delle mutazioni nel gene *CFTR* elencate al paragrafo 1 (Che cos'è Kalydeco e a cosa serve).

- Aumenti degli enzimi del fegato nel sangue sono stati osservati in alcune persone trattate con ivacaftor. Informi immediatamente il medico del suo bambino se il suo bambino ha uno qualsiasi di questi sintomi, che potrebbero essere un segno di problemi al fegato:
 - Dolore o fastidio nell'area dello stomaco in alto a destra (addominale)
 - Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
 - Perdita dell'appetito
 - Nausea o vomito
 - Urine scure

Il medico del suo bambino prescriverà alcuni esami del sangue per verificare la funzione del fegato del suo bambino prima del trattamento e durante il trattamento con ivacaftor, in particolare nel primo anno e soprattutto se ha avuto valori elevati degli enzimi epatici in passato.

- Informi il medico del suo bambino se al suo bambino è stata diagnosticata una malattia al fegato o ai reni. Può essere necessario che il medico del suo bambino modifichi la dose di Kalydeco se il suo bambino ha problemi moderati o gravi alla funzione del fegato (consulti il paragrafo 3 Come prendere Kalydeco).
- Kalydeco non è raccomandato per i pazienti che si sono sottoposti a trapianto d'organo.
- Un'anomalia del cristallino (cataratta) senza effetti sulla vista è stata osservata in alcuni bambini e adolescenti trattati con ivacaftor. Il medico del suo bambino può eseguire alcuni esami dell'occhio prima e durante il trattamento con ivacaftor.

Bambini

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 2 anni con mutazioni di *gating* perché non è noto se ivacaftor sia sicuro ed efficace in questi bambini.

Altri medicinali e Kalydeco

Informi il medico del suo bambino o il farmacista se il suo bambino sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono influire sull'azione di Kalydeco o rendere più probabile la comparsa di effetti indesiderati nel bambino. Kalydeco può inoltre influire sull'azione di altri medicinali.

Informi il medico del suo bambino se il suo bambino sta assumendo uno dei medicinali seguenti:

- Ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, fluconazolo, medicinali antimicotici usati per il trattamento delle infezioni da funghi
- Telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina, medicinali antibiotici usati per il trattamento delle infezioni da batteri
- Fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, medicinali anticonvulsivanti usati per il trattamento delle crisi epilettiche
- Medicinali erboristici, come erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)
- Midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, benzodiazepine usate per il trattamento di ansia, insonnia, agitazione, ecc.
- Ciclosporina, tacrolimus, immunosoppressori utilizzati dopo un trapianto d'organo
- Digossina, glicosidi cardiaci usati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata e un'anomalia del ritmo del cuore, chiamata fibrillazione atriale
- Warfarin, anticoagulanti usati per prevenire la formazione o la crescita di volume dei coaguli nel sangue e nei vasi sanguigni.

Informi il medico del suo bambino se il suo bambino sta assumendo uno di questi medicinali. Il medico del suo bambino potrà decidere di modificare la dose o di sottoporre il suo bambino a ulteriori controlli.

Kalydeco con cibi e bevande

Eviti di dare al suo bambino alimenti contenenti pompelmo o arance amare durante il trattamento con Kalydeco, perché potrebbero aumentare l'esposizione di ivacaftor nell'organismo del suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kalydeco può causare capogiri. Il suo bambino non deve andare in bicicletta o fare qualunque altra cosa che richieda la sua piena attenzione, a meno che non sia sicuro di non avere questi sintomi.

Kalydeco contiene lattosio

Se il medico del suo bambino ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima che il suo bambino prenda questo medicinale.

3. Come prendere Kalydeco

Dia questo medicinale al suo bambino seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico del suo bambino. Se ha dubbi consulti il medico del suo bambino.

Il medico del suo bambino stabilirà la dose corretta da somministrare. Il suo bambino deve continuare a usare tutti gli altri medicinali che usa di solito, a meno che il medico del suo bambino non dica di interromperne l'assunzione.

Le raccomandazioni per le dosi di ivacaftor sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Raccomandazioni per le dosi dei pazienti di 2 anni di età e oltre		
Peso	Dose	Dose giornaliera totale
Meno di 14 kg	Una bustina di 50 mg di granulato assunta per via orale ogni 12 ore con alimenti contenenti grassi	100 mg
Da 14 kg a meno di 25 kg	Una bustina di 75 mg di granulato assunta per via orale ogni 12 ore con alimenti contenenti grassi	150 mg
25 kg e oltre	Consulti il foglio illustrativo per Kalydeco compresse	

Se il suo bambino ha problemi moderati o gravi con la funzione del fegato, può essere necessario che il medico del suo bambino riduca la dose di Kalydeco, perché il fegato non elimina ivacaftor alla stessa velocità con cui viene eliminato nei bambini con funzione del fegato normale.

- Moderati problemi al fegato: la dose può essere ridotta a una bustina una volta al giorno (50 mg per i bambini di peso inferiore a 14 kg e 75 mg per i bambini che pesano tra 14 kg e meno di 25 kg).
- Gravi problemi al fegato: l'uso non è raccomandato, ma il medico del suo bambino deciderà se è opportuno che il suo bambino usi Kalydeco e, in questo caso, la dose deve essere ridotta a una bustina a giorni alterni (50 mg per i bambini di peso inferiore a 14 kg e 75 mg per i bambini che pesano tra 14 kg e meno di 25 kg).

Kalydeco è per uso orale.

Ogni bustina è esclusivamente monouso.

Come dare Kalydeco al suo bambino

- Prenda la bustina di granulato tenendo la linea tratteggiata in alto.
- Scuota delicatamente la bustina per depositare il contenuto sul fondo.
- Strappi o tagli la bustina lungo la linea tratteggiata.
- Mescoli tutto il contenuto della bustina con 5 ml di alimenti morbidi o liquidi idonei per l'età del suo bambino. Alimenti o liquidi devono essere a temperatura ambiente o inferiore. Alcuni esempi di alimenti o liquidi idonei comprendono pure di frutta o di verdura, yogurt, composta di mele, acqua, latte o succo.

- Dopo aver miscelato il prodotto, lo dia immediatamente al suo bambino. Se questo non è possibile, glielo dia entro un'ora da quando ha miscelato il prodotto. Controlli che la miscela venga consumata immediatamente e per intero.
- Subito prima o subito dopo la somministrazione, dia al suo bambino un pasto o uno spuntino contenente grassi (alcuni esempi sono forniti di seguito).

Esempi di pasti o spuntini contenenti grassi sono quelli preparati con burro o olio, o quelli contenenti uova.

Altri alimenti contenenti grassi sono:

- formaggi, latte intero, prodotti caseari a base di latte intero, yogurt, cioccolato
- carne, pesce azzurro
- avocado, hummus, prodotti a base di soia (tofu)
- frutta secca, barrette o bevande proteiche contenenti grassi

Se il suo bambino prende più Kalydeco di quanto deve

Potrebbero comparire effetti indesiderati, inclusi quelli indicati nel paragrafo 4 seguente. In tale caso, contatti il medico del suo bambino o il farmacista per chiedere consiglio. Se possibile, tenga con sé il medicinale del suo bambino e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di dare Kalydeco al suo bambino

Dia al suo bambino la dose dimenticata se sono passate meno di 6 ore dall'orario previsto. In caso contrario, aspetti fino alla successiva dose prevista normalmente per il suo bambino. Non dia al suo bambino una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento del suo bambino con Kalydeco

Dia Kalydeco al suo bambino per tutto il periodo raccomandato dal medico del suo bambino. Non interrompa il trattamento se non su indicazione del medico. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico del suo bambino o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati gravi comprendono dolore allo stomaco (addominale) e aumento degli enzimi del fegato nel sangue. Contatti immediatamente il medico del suo bambino se si manifesta uno di questi effetti.

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- Infezione delle vie respiratorie superiori (raffreddore comune), inclusi mal di gola e congestione nasale
- Mal di testa
- Capogiri
- Diarrea
- Eruzione cutanea
- Alterazione del tipo di batteri presenti nel muco

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Naso che cola
- Mal di orecchie, disturbo alle orecchie
- Ronzio alle orecchie
- Arrossamento all'interno dell'orecchio
- Malattia dell'orecchio interno (sensazione di vertigine o testa che gira)
- Congestione dei seni nasali
- Arrossamento nella gola
- Massa nella mammella

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

- Congestione dell'orecchio
- Infiammazione della mammella
- Ingrossamento della mammella
- Alterazioni o dolore al capezzolo

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini

Gli effetti indesiderati riscontrati nei bambini sono simili a quelli osservati negli adulti e negli adolescenti. Tuttavia, gli aumenti degli enzimi epatici nel sangue si osservano con maggiore frequenza nei bambini piccoli.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il suo bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del suo bambino o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kalydeco

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Una volta miscelata, la miscela si è dimostrata stabile per un'ora.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kalydeco

- Kalydeco 50 mg granulato in bustina: il principio attivo è ivacaftor. Ogni bustina contiene 50 mg di ivacaftor.
- Kalydeco 75 mg granulato in bustina: il principio attivo è ivacaftor. Ogni bustina contiene 75 mg di ivacaftor.
- Gli altri componenti sono: silicio biossido colloidale, croscarmellosa sodica, ipromellosa acetato succinato, lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 – Kalydeco contiene lattosio), magnesio stearato, mannitolo, sucralosio e sodio laurilsolfato.

Descrizione dell'aspetto di Kalydeco e contenuto della confezione

Kalydeco 50 mg granulato in bustina è di colore da bianco a biancastro

Kalydeco 75 mg granulato in bustina è di colore da bianco a biancastro

Il granulato è fornito all'interno di bustine.

- Confezione da 56 bustine (contiene 4 singole custodie di 14 bustine ciascuna)

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Regno Unito

Tel: +44 (0) 1923 437672

Produttore:

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Regno Unito

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.