

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 75 mg filmsko obložene tablete
Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kalydeco 75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 83,6 mg laktoza monohidrata.

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 167,2 mg laktoza monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Kalydeco 75 mg filmsko obložene tablete

Svetlo modre filmsko obložene tablete v obliki kapsule z natisnjenim napisom "V 75" s črnim črnilom na eni strani in brez napisa na drugi (12,7 mm × 6,8 mm v obliki modificirane tablete).

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete

Svetlo modre filmsko obložene tablete v obliki kapsule z natisnjenim napisom "V 150" s črnim črnilom na eni strani in brez napisa na drugi (16,5 mm × 8,4 mm v obliki modificirane tablete).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete Kalydeco so indicirane:

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 6 let ali več in s telesno maso 25 kg ali več s cistično fibrozo (CF), ki imajo mutacijo *R117H* v genu *CFTR* ali eno od naslednjih mutacij spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (skupina III) v genu regulatorju transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R* (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- v kombinirani shemi s tabletami tezakaftorja/ivakaftorja za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 6 let ali več, s cistično fibrozo (CF), ki so homozigotni za mutacijo *F508del* ali ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* in imajo eno od naslednjih mutacij v genu *CFTR*: *P67L*,

R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G ali 3849+10kbC→T;

- v kombinirani shemi s tabletami ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 6 let ali več, s cistično fibrozo (CF), ki imajo vsaj eno mutacijo *F508del* v genu *CFTR* (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kalydeco smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze. Če bolnikov genotip ni znan, je treba pred začetkom zdravljenja z natančno in validirano metodo genotipizacije potrditi prisotnost mutacije z indikacijo v genu *CFTR* (glejte poglavje 4.1). Fazo variante poli-T, identificirano z mutacijo *R117H*, je treba določiti v skladu z lokalnimi kliničnimi priporočili.

Odmerjanje

Odmerki, ki jih je treba dajati odraslim, mladostnikom in otrokom, starim 6 let ali več, so navedeni v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje

	Zjutraj	Zvečer
Ivakaftor kot monoterapija		
6 let ali več, ≥ 25 kg	ena tableta 150 mg ivakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja
Ivakaftor v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem		
6 let do < 12 let, < 30 kg	ena tableta 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja	ena tableta 75 mg ivakaftorja
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	ena tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja
12 let ali več	ena tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja
Ivakaftor v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem		
6 let do < 12 let, < 30 kg	dve tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja	ena tableta 75 mg ivakaftorja
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja
12 let ali več	dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja

Jutranji in večerni odmerek je treba vzeti v razmiku približno 12 ur, z mastno hrano (glejte Način uporabe).

Izpuščen odmerek

Če je od izpuščenega jutranjega ali večernega odmerka minilo manj kot 6 ur, morate bolniku svetovati, naj čimprej vzame izpuščen odmerek in nato vzame naslednji odmerek ob redno načrtovanem času. Če je od časa, ko bolnik navadno vzame odmerek, minilo več kot 6 ur, morate bolniku svetovati, naj počaka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Kalydeco v kombinirani shemi, morate svetovati, naj sočasno ne vzamejo več kot enega odmerka niti enega niti drugega zdravila.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Kadar se zdravilo uporablja skupaj z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A, bodisi kot monoterapija bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, je odmerek treba zmanjšati (za priporočeni odmerek glejte preglednico 2). Presledke med odmerki je treba spreminjati glede na klinični odziv in prenašanje zdravila (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje za sočasno uporabo z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A

	Zmerni zaviralci CYP3A	Močni zaviralci CYP3A
Ivakaftor kot monoterapija		
6 let ali starejši, ≥ 25 kg	Ena jutranja tableta 150 mg ivakaftorja enkrat na dan; Brez večernega odmerka.	Ena jutranja tableta 150 mg ivakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen; Brez večernega odmerka.
Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem		
6 let do < 12 let, < 30 kg	Izmenično dajajte vsako jutro: - eno tableto 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja prvega dne, - eno tableto 75 mg ivakaftorja naslednjega dne. Nadaljujte z izmeničnim dajanjem tablet vsak dan. Brez večernega odmerka.	Ena jutranja tableta 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka.
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	Izmenično dajajte vsako jutro: - eno tableto 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja enkrat na dan prvega dne, - eno tableto 150 mg ivakaftorja naslednjega dne. Nadaljujte z izmeničnim dajanjem tablet vsak dan. Brez večernega odmerka.	Ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka.
12 let ali več	Izmenično dajajte vsako jutro: - eno tableto 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja prvega dne, - eno tableto 150 mg ivakaftorja naslednjega dne. Nadaljujte z izmeničnim dajanjem tablet vsak dan. Brez večernega odmerka.	Ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka.

	Zmerni zaviralci CYP3A	Močni zaviralci CYP3A
Ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem		
6 let do < 12 let, < 30 kg	Izmenično dajajte vsako jutro: - dve tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja prvega dne, - eno tableto 75 mg ivakaftorja naslednjega dne. Nadaljujte z izmeničnim dajanjem tablet vsak dan. Brez večernega odmerka.	Dve jutranji tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka.
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	Izmenično dajajte vsako jutro: - dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja prvega dne, - eno tableto 150 mg ivakaftorja naslednjega dne. Nadaljujte z izmeničnim dajanjem tablet vsak dan. Brez večernega odmerka.	Dve jutranji tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka.
12 let ali več	Izmenično dajajte vsako jutro: - dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja prvega dne, - eno tableto 150 mg ivakaftorja naslednjega dne. Nadaljujte z izmeničnim dajanjem tablet vsak dan. Brez večernega odmerka.	Dve jutranji tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen, Brez večernega odmerka.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Za starejše bolnike, zdravljene z ivakaftorjem (v obliki monoterapije ali v kombinirani shemi), so na voljo zelo omejeni podatki. Prilagajanje odmerka, specifično za to populacijo bolnikov, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali manj) ali končno odpovedjo ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) pri monoterapiji z ivakaftorjem ali v kombinirani shemi ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) je treba odmerek ivakaftorja, ki ga dajemo kot monoterapijo, zmanjšati na 150 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) je treba odmerek ivakaftorja, ki ga dajemo kot monoterapijo, zmanjšati na 150 mg vsak drugi dan ali še redkeje.

Glede uporabe kot večerni odmerek v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem glejte preglednico 3 za priporočila za shemo odmerjanja.

Preglednica 3: Priporočila za odmerjanje za bolnike z zmerno ali hudo okvaro jeter

	Zmerna okvara jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici)	Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici)
Ivakaftor kot monoterapija		
6 let ali več, ≥ 25 kg	Ena jutranja tableta 150 mg ivakaftorja enkrat na dan. Brez večernega odmerka.	Uporaba se ne priporoča, razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. V primeru uporabe: ena jutranja tableta 150 mg ivakaftorja vsak drugi dan ali manj pogosto. Presledek med odmerki je treba spreminjati v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem zdravila. Brez večernega odmerka.
Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem		
6 let do < 12 let, < 30 kg	Ena jutranja tableta 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja enkrat na dan. Brez večernega odmerka.	Uporaba se ne priporoča, razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. V primeru uporabe: ena jutranja tableta 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja enkrat na dan ali manj pogosto. Presledek med odmerki je treba spreminjati v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem zdravila. Brez večernega odmerka.
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	Ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja enkrat na dan. Brez večernega odmerka.	Uporaba se ne priporoča, razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. V primeru uporabe: ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja enkrat na dan ali manj pogosto. Presledek med odmerki je treba spreminjati v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem zdravila. Brez večernega odmerka.

	Zmerna okvara jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici)	Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici)
12 let ali več	<p>Ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja enkrat na dan.</p> <p>Brez večernega odmerka.</p>	<p>Uporaba se ne priporoča, razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja.</p> <p>V primeru uporabe: ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja enkrat na dan ali manj pogosto.</p> <p>Presledek med odmerki je treba spreminjati v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem zdravila.</p> <p>Brez večernega odmerka.</p>
Ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem		
6 let do < 12 let, < 30 kg	<p>Uporaba se ne priporoča.</p> <p>Uporaba pride v poštev le, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja.</p> <p>V primeru uporabe: zdravilo dajajte izmenjaje; eno jutro dve tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja, naslednje jutro eno tableto 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja.</p> <p>Brez večernega odmerka.</p>	Uporaba ni dovoljena.
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	<p>Uporaba se ne priporoča.</p> <p>Uporaba pride v poštev le, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja.</p> <p>V primeru uporabe: zdravilo dajajte izmenjaje; eno jutro dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja, naslednje jutro eno tableto 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja.</p> <p>Brez večernega odmerka.</p>	Uporaba ni dovoljena.

	Zmerna okvara jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici)	Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici)
12 let ali več	<p>Uporaba se ne priporoča. Uporaba bi prišla v poštev le, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja*.</p> <p>V primeru uporabe: zdravilo dajajte izmenjaje; eno jutro dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja, naslednje jutro eno tableto 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja.</p> <p>Brez večernega odmerka.</p>	Uporaba ni dovoljena*.

* Glejte poglavji 4.4 in 4.8.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ivakaftorja v obliki monoterapije pri otrocih, mlajših od 4 mesecev, niti v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem pri otrocih, mlajših od 6 let, niti v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Pri bolnikih, mlajših od 6 let, z mutacijo *R117H* v genu *CFTR*, so na voljo omejeni podatki. Razpoložljivi podatki pri bolnikih, starih 6 let ali več, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele. Bolniki tablet ne smejo žvečiti, zdrobiti ali raztopiti, preden jih pogoltnejo, ker trenutno ni na voljo kliničnih podatkov, ki bi podpirali druge načine uporabe.

Tablete ivakaftorja je treba jemati z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Med zdravljenjem se je treba izogibati hrani in pijači, ki vsebujeta grenivke (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V študije 1, 2, 5 in 6 so bili vključeni samo bolniki s CF, ki so imeli mutacijo spreminjanja prehodnosti *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* (skupina III) ali mutacijo *G970R* ali *R117H* na vsaj enem alelu gena *CFTR* (glejte poglavje 5.1).

V študijo 5 so bili vključeni štirje bolniki z mutacijo *G970R*. Pri treh od štirih bolnikov se je test kloridov v znoju spremenil za < 5 mmol/l in ta skupina ni pokazala klinično pomembnega izboljšanja FEV₁ po 8 tednih zdravljenja. Klinične učinkovitosti pri bolnikih z mutacijo *G970R* gena *CFTR* niso mogli dokazati (glejte poglavje 5.1).

Rezultati učinkovitosti iz študije 2. faze pri bolnikih s CF, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* v genu *CFTR*, niso pokazali statistično značilne razlike v FEV₁ vseh 16 tednov zdravljenja z

ivakaftorjem v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1). Zato uporaba monoterapije z ivakaftorjem pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Manj dokazov pozitivnega vpliva ivakaftorja so našli pri bolnikih z mutacijo *R117H-7T*, povezano z manj hudo boleznijo v študiji 6 (glejte poglavje 5.1).

Ivakaftorja v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ne smemo predpisovati bolnikom s CF, ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* in imajo drugo mutacijo *CFTR*, ki ni navedena v poglavju 4.1.

Zvišane transaminaze in poškodba jeter

Pri bolniku s cirozo in portalno hipertenzijo so poročali o odpovedi jeter, ki je privedla do presaditve, medtem ko je bolnik prejemal ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem. Pri bolnikih z obstoječo napredujočo boleznijo jeter (npr. cirozo, portalno hipertenzijo) uporabljajte previdno in samo, če pričakujete, da bodo koristi odtehtale tveganja. Če uporabljate pri teh bolnikih, jih morate po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Zmerno zvišanje aminotransferaz (alanin-aminotransferaza [ALT] ali aspartat-aminotransferaza [AST]) je pri bolnikih s CF pogosto. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih samo z ivakaftorjem ali s kombinirano shemo s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, so opazili zvišanje aminotransferaz. Pri bolnikih, ki jemljejo ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, so ta zvišanja včasih povezana s sočasnimi zvišanji celotnega bilirubina. Zato so določitve transaminaz (AST in ALT) in celotnega bilirubina priporočljive pri vseh bolnikih, preden uvedemo ivakaftor, vsake 3 mesece prvo leto zdravljenja, nato pa enkrat na leto. Pri vseh bolnikih z anamnezo bolezni jeter ali zvišanja aminotransferaz pride v poštev pogostejše spremljanje testov delovanja jeter. V primeru pomembnih zvišanj aminotransferaz (npr. bolniki z ALT ali AST $> 5 \times$ zgornja meja normalnih vrednosti (upper limit of normal-ULN) ali ALT ali AST $> 3 \times$ ULN z bilirubinom $> 2 \times$ ULN) je treba prekiniti odmerjanje in skrbno spremljati laboratorijske teste, dokler abnormalnosti ne izzvenijo. Ko zvišanje aminotransferaz izzveni, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovne uvedbe zdravljenja (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Okvara jeter

Uporaba ivakaftorja, samega ali v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem, pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva, razen če pričakujemo, da bodo koristi odtehtale tveganja. Bolnikov s hudo okvaro jeter ni dovoljeno zdraviti z ivakaftorjem v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem (glejte preglednico 3 in poglavji 4.2 in 5.2).

Za bolnike z zmerno okvaro jeter uporaba ivakaftorja v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem ni priporočljiva. Zdravljenje pride v poštev le, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. Če se uporabi, ga je treba uporabiti previdno v zmanjšanem odmerku (glejte preglednico 3 in poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri uporabi ivakaftorja, bodisi samega bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki po presaditvi organov

Pri bolnikih s CF, pri katerih je bil presajen kak organ, ivakaftorja niso proučevali niti samega niti v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem. Zato se uporaba zdravila pri bolnikih s presadki ne priporoča. Za medsebojno delovanje s ciklosporinom ali takrolimusom glejte poglavje 4.5.

Izbruhi izpuščaja

Izbruhi izpuščaja med zdravljenjem z ivakaftorjem v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem so bili pri ženskah pogostnejši kot pri moških, posebno pri ženskah, ki so jemale hormonske kontraceptive. Vloge hormonskih kontraceptivov pri pojavu izpuščaja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki jemljejo hormonske kontraceptive in se pri njih razvije izpuščaj, je treba pretehtati prekinitve zdravljenja z ivakaftorjem v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem in ukinitve hormonskih kontraceptivov. Ko izpuščaj izzveni, je treba pretehtati, ali je ponovna uvedba ivakaftorja v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem brez hormonskih kontraceptivov primerna. Če se izpuščaj ne ponovi, lahko pride v poštev ponovna uvedba hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje zdravil

Induktorji CYP3A

Izpostavljenost ivakaftorju se pomembno zmanjša, za izpostavljenost eleksakaftorju in tezakaftorju pa se pričakuje, da se bo zmanjšala s sočasno uporabo induktorjev CYP3A, kar lahko povzroči izgubo učinkovitosti ivakaftorja; zato sočasna uporaba ivakaftorja (kot monoterapija ali v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A

Izpostavljenost ivakaftorju, tezakaftorju in eleksakaftorju se zveča, kadar jih uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A. Odmerek ivakaftorja (kot monoterapija ali v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) je treba prilagoditi, kadar ga uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A (glejte preglednico 2 in poglavji 4.2 in 4.5).

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem in shemami, ki vsebujejo ivakaftor, so poročali o primerih ne-prirojenih motenj leče/katarakt brez vpliva na vid. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (na primer uporaba kortikosteroidov in izpostavljenost sevanju), ni mogoče izključiti možnega tveganja, ki bi ga lahko pripisali zdravljenju z ivakaftorjem. Pri pediatričnih bolnikih, ki začnejo zdravljenje z ivakaftorjem, bodisi samim bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, priporočajo izhodiščne in kontrolne oftalmološke preiskave (glejte poglavje 5.3).

Vsebnost laktoze

Zdravilo Kalydeco vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ivakaftor je substrat CYP3A4 in CYP3A5. Je šibek zaviralec CYP3A in P-gp in možen zaviralec CYP2C9. Študije *in vitro* so pokazale, da ivakaftor ni substrat za P-gp.

Zdravila, ki vplivajo na farmakokinetiko ivakaftorja

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba ivakaftorja z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A, je zmanjšala izpostavljenost (AUC) ivakaftorju za 89 % in zmanjšala hidrokсимetil-ivakaftor (M1) v manjši meri kot ivakaftor. Sočasna uporaba ivakaftorja (bodisi samega bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) z močnimi induktorji CYP3A, kot so rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Kadar dajemo ivakaftor (bodisi sam bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) z zmernimi ali šibkimi induktorji CYP3A, prilagajanje odmerka ni priporočljivo.

Zaviralci CYP3A

Ivakaftor je občutljiv substrat CYP3A. Sočasna uporaba s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, je zvečala izpostavljenost ivakaftorju (merjeno kot površino pod krivuljo [AUC]) za 8,5-krat in zvečala izpostavljenost M1 v manjši meri kot izpostavljenost ivakaftorju. Za sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A, kot so npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin in klaritromicin, priporočajo zmanjšanje odmerka ivakaftorja (bodisi samega bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) (glejte preglednico 2 in poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasna uporaba s flukonazolom, ki je zmeren zaviralec CYP3A, je zvečala izpostavljenost ivakaftorju za 3-krat in zvečala izpostavljenost M1 v manjši meri kot izpostavljenost ivakaftorju. Za bolnike, ki sočasno jemljejo zmerne zaviralce CYP3A, kakršna sta flukonazol, eritromicin in verapamil, priporočajo zmanjšanje odmerka ivakaftorja (bodisi samega bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) (glejte preglednico 2 in poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasna uporaba ivakaftorja s sokom grenivke, ki vsebuje eno ali več sestavin, ki zmerno zavirajo CYP3A, lahko zveča izpostavljenost ivakaftorju. Med zdravljenjem z ivakaftorjem (bodisi samim bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) se je treba izogibati hrani in pijači, ki vsebujeta grenivke (glejte poglavje 4.2).

Potencial ivakaftorja za interakcije s prenašalci

Študije *in vitro* so pokazale, da ivakaftor ni substrat za OATP1B1 ali OATP1B3. Ivakaftor in njegovi presnovki so substrati BCRP *in vitro*. Zaradi velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti, da se bo izločil nespremenjen, se ne pričakuje, da bo sočasno dajanje zaviralcev BCRP spremenilo izpostavljenost ivakaftorju in M1-IVA, in se ne pričakuje, da so kakršnekoli potencialne spremembe izpostavljenosti M6-IVA klinično pomembne.

Ciprofloksacin

Sočasno dajanje ciprofloksacina z ivakaftorjem ni vplivalo na izpostavljenost ivakaftorju. Kadar dajemo ivakaftor (bodisi samo bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) sočasno s ciprofloksacinom, ni potrebno prilagajanje odmerka.

Zdravila, na katera vpliva ivakaftor

Uporaba ivakaftorja lahko zveča sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so občutljivi substrati CYP2C9 in/ali P-gp in/ali CYP3A, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Substrati CYP2C9

Ivakaftor lahko zavira CYP2C9. Zato med sočasnim dajanjem varfarina z ivakaftorjem (bodisi samim bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) priporočajo spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (international normalised ratio-INR). Druga zdravila, katerih izpostavljenost se lahko zveča, vključujejo glimepirid in glipizid; ta zdravila je treba uporabljati previdno.

Digoksin in drugi substrati P-gp

Sočasna uporaba z digoksinom, ki je občutljiv substrat P-gp, je zvečala izpostavljenost digoksinu za 1,3-krat, kar se ujema z dejstvom, da je ivakaftor šibek zaviralec P-gp. Uporaba ivakaftorja (bodisi samega bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) lahko zveča sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so občutljivi substrati P-gp, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Kadar ga uporabljamo sočasno z digoksinom ali drugimi substrati P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, na primer s ciklosporinom, everolimusom, sirolimusom ali takrolimusom, sta potrebna previdnost in primerno spremljanje.

Substrati CYP3A

Sočasna uporaba s (peroralnim) midazolamom, ki je občutljiv substrat CYP3A, je zvečala izpostavljenost midazolamu za 1,5-krat, kar se ujema z dejstvom, da je ivakaftor šibek zaviralec CYP3A. Prilagajanje odmerkov substratov CYP3A, na primer midazolama, alprazolama, diazepama ali triazolama, ni potrebno, kadar jih dajete sočasno z ivakaftorjem (bodisi samim bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem).

Hormonski kontraceptivi

Ivakaftor (bodisi sam bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) so proučevali z estrogeno/progesteronskim peroralnim kontraceptivom in ugotovili, da nima pomembnega učinka na izpostavljenost peroralnemu kontraceptivu. Zato prilagajanje odmerka peroralnih kontraceptivov ni potrebno.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi ivakaftorja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi ivakaftorja bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se ivakaftor/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični podatki na živalih kažejo, da se ivakaftor izloča v mleko podgan v obdobju laktacije. Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z ivakaftorjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o vplivu ivakaftorja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Ivakaftor je vplival na plodnost pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ivakaftor ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ivakaftor lahko povzroči omotico (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom, ki so omotični, svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, starih najmanj 6 let, ki so prejeli ivakaftor, so glavobol (23,9 %), bolečina v ustih in žrelu (22,0 %), okužbe zgornjih dihal (22,0 %), kongestija nosu (20,2 %), bolečine v trebuhu (15,6 %), nazofaringitis (14,7 %), driska (12,8 %), omotica (9,2 %), izpuščaj (12,8 %) in bakterije v sputumu (12,8 %). Zvišanje aminotransferaz se je pojavilo pri 12,8 % bolnikov, zdravljenih z ivakaftorjem, in pri 11,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih, starih od 2 do manj kot 6 let, so bili najpogostejši neželeni učinki kongestija nosu (26,5 %), okužbe zgornjih dihal (23,5 %), zvišanje aminotransferaz (14,7 %), izpuščaj (11,8 %) in bakterije v sputumu (11,8 %).

Med resnimi neželenimi učinki so bili pri bolnikih, ki so prejeli ivakaftor, med drugim bolečine v trebuhu in zvišanje aminotransferaz (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 4 odraža neželene učinke, ki so jih opazili pri monoterapiji z ivakaftorjem v kliničnih preskušanjih (s placebom kontroliranih in nekontroliranih), pri katerih je bila dolžina izpostavljenosti ivakaftorju od 16 tednov do 144 tednov. Dodatni neželeni učinki, ki so jih ugotavljali pri ivakaftorju v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem in/ali v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, so tudi navedeni v preglednici 4. Pogostost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal	zelo pogosti
	nazofaringitis	zelo pogosti
	gripa [†]	pogosti
	rinitis	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija [†]	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	zelo pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečina v ušesu	pogosti
	neprijeten občutek v ušesu	pogosti
	tinitus	pogosti
	hiperemija bobniča	pogosti
	vestibularne motnje	pogosti
	kongestija ušesa	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bolečina v ustih in žrelu	zelo pogosti
	kongestija nosu	zelo pogosti
	nenormalno dihanje [†]	pogosti
	izcedek iz nosu [†]	pogosti
	kongestija obnosnih votlin	pogosti
	eritem žrela	pogosti
Bolezni prebavil	sopenje [†]	občasno
	bolečine v trebuhu	zelo pogosti
	driska	zelo pogosti
	bolečina v zgornjem delu trebuha [†]	pogosti
	vetrovi [†]	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	navzea*	pogosti
	zvišanja aminotransferaz	zelo pogosti
	zvišana alanin aminotransferaza [†]	pogosti
	zvišana aspartat aminotransferaza [†]	pogosti
	okvara jeter*	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	zvišanja celotnega bilirubina*	neznana pogostnost
	izpuščaj	zelo pogosti
	akne [†]	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	pruritus [†]	pogosti
	zatrdlina v dojki	pogosti
	vnetje dojk	občasni
	ginekomastija	občasni
	motnje prsnih bradavic	občasni
bolečina v prsnih bradavicah	občasni	

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Preiskave	bakterije v sputumu	zelo pogosti
	zvišana kreatinfosfokinaza v krvi [†]	pogosti
	zvišan krvni tlak [†]	občasni

* Neželeni učinek in pogostnost, o katerih so poročali v kliničnih študijah z ivakaftorjem v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem.

† Neželeni učinek in pogostnost, o katerih so poročali v kliničnih študijah z ivakaftorjem v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem.

^ Poškodba jeter (zvišanja ALT in AST in celotnega bilirubina), o kateri so poročali v podatkih po prihodu zdravila na trg z ivakaftorjem v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem. Ta vključuje tudi odpoved jeter, ki je privedla do presaditve pri bolniku z obstoječo cirozo in portalno hipertenzijo. Pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila

Zvišanja aminotransferaz

Med študijama 1 in 2 monoterapije z ivakaftorjem, kontroliranima s placebom, ki sta trajali 48 tednov, pri bolnikih, starih 6 let ali več, je bila pogostnost najvišje aminotransferaze (ALT ali AST) > 8, > 5 oziroma > 3 × ULN, 3,7 %, 3,7 % oziroma 8,3 % pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, in 1,0 %, 1,9 % oziroma 8,7 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Dva bolnika, eden na placebo in eden na ivakaftorju, sta trajno prekinila zdravljenje zaradi zvišanih aminotransferaz, pri obeh so bile > 8 × ULN. Noben bolnik, zdravljen z ivakaftorjem, ni imel zvišanja aminotransferaz > 3 × ULN, povezanega z zvišanim celotnim bilirubinom > 1,5 × ULN. Pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, so zvišanja aminotransferaz do 5 × ULN večinoma izzvenela brez prekinitve zdravljenja. Zdravljenje z ivakaftorjem so prekinili pri večini bolnikov z zvišanji aminotransferaz > 5 × ULN. V vseh primerih, ko je bilo odmerjanje prekinjeno zaradi zvišanih aminotransferaz, pozneje pa se je spet začelo, je bil ponovni začetek odmerjanja ivakaftorja uspešen (glejte poglavje 4.4).

Med študijami 3. faze, kontroliranimi s placebom (do 24 tednov), tezakaftorja/ivakaftorja so bile incidence najvišjih aminotransferaz (ALT ali AST) > 8, > 5 ali > 3 × ULN 0,2 %, 1,0 % in 3,4 % pri bolnikih, zdravljenih s tezakaftorjem/ivakaftorjem, in 0,4 %, 1,0 % in 3,4 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. En bolnik (0,2 %) na terapiji in 2 bolnika (0,4 %) na placebo so se trajno prenehali zdraviti zaradi zvišanih aminotransferaz. Noben bolnik, zdravljen s tezakaftorjem/ivakaftorjem, ni imel zvišanja aminotransferaz > 3 × ULN, povezanega z zvišanim skupnim bilirubinom > 2 × ULN.

Med 24-tedensko, s placebom kontrolirano študijo 3. faze ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja so bile te številke 1,5 %, 2,5 % in 7,9 % pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, in 1,0 %, 1,5 % in 5,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca neželenih učinkov zvišanja aminotransferaz je bila 10,9 % pri bolnikih, zdravljenih s kombinirano shemo z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, in 4,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih prekinitve zdravljenja zaradi zvišanih transaminaz (glejte poglavje 4.4).

Izbruhi izpuščaja

Izbruhe izpuščaja, na splošno blage do zmerne po izraženosti, so ugotavljali pri uporabi ivakaftorja v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, pogosteje so se pojavljali pri zdravljenih bolnicah (16,3 %) in pri tistih, ki so jemale hormonske kontraceptive (20,5 %). Glejte poglavje 4.4.

Zvišana kreatin fosfokinaza

Na splošno prehodna in asimptomatska zvišanja kreatin fosfokinaze, ki niso povzročila prekinitve zdravljenja, so ugotavljali pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem.

Zvišan krvni tlak

Zvišanje srednjega sistoličnega in diastoličnega tlaka od izhodišča za 3,5 mmHg oziroma 1,9 mmHg so ugotavljali pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem.

Pediatrična populacija

Varnostne podatke monoterapije z ivakaftorjem so ovrednotili pri 6 bolnikih med 4 meseci in manj kot 6 meseci starosti, 11 bolnikih med 6 meseci in manj kot 12 meseci starosti, pri 19 bolnikih med 12 meseci in manj kot 24 meseci starosti, pri 34 bolnikih med 2 in manj kot 6 leti starosti, pri 61 bolnikih med 6 in manj kot 12 leti starosti in pri 94 bolnikih med 12 in manj kot 18 leti starosti.

Varnostni profil ivakaftorja (samega ali v kombinirani shemi) se na splošno ujema med pediatričnimi bolniki, ujema pa se tudi z odraslimi bolniki.

Incidence zvišanj aminotransferaz (ALT ali AST), ki so jih ugotavljali v študijah 2, 5 in 6 (bolniki, stari od 6 do manj kot 12 let), študiji 7 (bolniki, stari od 2 do manj kot 6 let) in študiji 8 (bolniki, stari od 6 do manj kot 24 mesecev), so opisane v preglednici 5. V študijah, kontroliranih s placebom, je bila incidenca zvišanj aminotransferaz podobna pri zdravljenju z ivakaftorjem (15,0 %) in dajanju placeba (14,6 %). Največja zvišanja LFT so bila na splošno višja pri pediatričnih bolnikih kot pri starejših bolnikih. V vseh populacijah so se največja zvišanja jetrnih funkcijskih testov vrnila na izhodiščne ravni po prekinitvi in v skoraj vseh primerih, ko je bilo odmerjanje prekinjeno zaradi zvišanih aminotransferaz, pozneje pa se je spet začelo, je bil ponovni začetek odmerjanja ivakaftorja uspešen (glejte poglavje 4.4). Opažali so primere, ki so govorili v prid ponovnemu zvišanju aminotransferaz ob ponovni uvedbi zdravila. V študiji 7 so ivakaftor trajno ukinili pri enem bolniku. V študiji 8 pri nobenem bolniku ni bil zvišan celotni bilirubin in noben bolnik v nobeni od starostnih kohort ni prekinil zdravljenja z ivakaftorjem zaradi zvišanja aminotransferaz (glejte poglavje 4.4 za zdravljenje zvišanih aminotransferaz).

Preglednica 5: Zvišanja aminotransferaz pri bolnikih, starih 4 mesece do < 12 let, zdravljenih z monoterapijo z ivakaftorjem

	n	% bolnikov s > 3 × ULN	% bolnikov s >5 × ULN	% bolnikov z > 8 × ULN
6 do < 12 let	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 do < 6 let	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 do < 24 mesecev	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
6 do < 12 mesecev	11	9,1 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
4 do < 6 mesecev	6	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje ivakaftorja ni na voljo specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerka sestavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov, testi delovanja jeter in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za zdravljenje bolezni dihal, oznaka ATC: R07AX02

Mehanizem delovanja

Ivakaftor je ojačevalec beljakovine CFTR, t.j., ivakaftor *in vitro* zvečuje prehodnost kanalčkov CFTR in tako zveča transport kloridov pri določenih mutacijah spreminjanja prehodnosti (navedenih v poglavju 4.1) z zmanjšano verjetnostjo odprtih kanalčkov v primerjavi z normalnim CFTR. Ivakaftor je tudi zvečal verjetnost odprtih kanalčkov pri R117H-CFTR, kjer je tako majhna verjetnost odprtih kanalčkov (spremenjena prehodnost kanalčkov celične membrane) kot tudi zmanjšana amplituda toka kanalčkov (prevodnost). Mutacija G970R povzroči cepitveni defekt, ta pa povzroči, da je na celični površini malo ali nič beljakovine CFTR, kar lahko pojasni rezultate, ki so bili opaženi pri bolnikih s to mutacijo v študiji 5 (glejte podatke v poglavjih Farmakodinamični učinki in Klinična učinkovitost in varnost).

Ni nujno, da odzivi *in vitro*, ugotovljeni v poskusih z enokanalnim ojačevalnikom »patch clamp«, v katerih so bile uporabljene površine membran gladavskih celic z izraženimi mutantnimi oblikami CFTR, ustrezajo farmakodinamičnemu odzivu *in vivo* (npr. kloridom v znoju) ali klinični koristi. Natančni mehanizem, s katerim ivakaftor podaljša aktivnost odpiranja kanalčkov normalnih in nekaterih mutantnih oblik CFTR v tem sistemu, še ni popolnoma pojasnjen.

Farmakodinamični učinki

Monoterapija z ivakaftorjem

V študijah 1 in 2 pri bolnikih z mutacijo G551D v enem alelu gena CFTR je ivakaftor povzročil hitra (15 dni), znatna (povprečna sprememba klorida v znoju od izhodišča do 24. tedna je bila -48 mmol/l [95 % interval zaupanja (IZ) -51, -45] oziroma -54 mmol/l [95 % IZ -62, -47]) in trajna (48 tednov) znižanja koncentracije kloridov v znoju.

V prvem delu študije 5 pri bolnikih, ki so imeli ne-G551D mutacijo spreminjanja prehodnosti v genu CFTR, je zdravljenje z ivakaftorjem povzročilo hitro (15 dni) in znatno povprečno spremembo kloridov v znoju od izhodišča za -49 mmol/l (95 % IZ -57, -41) v 8 tednih zdravljenja. Vendar pa je bila pri bolnikih z mutacijo G970R-CFTR povprečna (SD) absolutna sprememba kloridov v znoju po 8 tednih -6,25 (6,55) mmol/l. Podobne rezultate kot v prvem delu so ugotovili v drugem delu študije. Pri kontrolnem pregledu po 4 tednih (4 tedne po koncu odmerjanja z ivakaftorjem) so se povprečne vrednosti kloridov v znoju za vsako skupino približevale koncentracijam pred zdravljenjem.

V študiji 6 pri bolnikih, starih 6 let ali več, s CF, ki so imeli mutacijo R117H v genu CFTR, je bila razlika zaradi zdravljenja povprečne spremembe kloridov v znoju od izhodišča po 24 tednih zdravljenja -24 mmol/l (95 % IZ -28, -20). V analizah podskupin po starosti je bila razlika zaradi zdravljenja -21,87 mmol/l (95 % IZ: -26,46; -17,28) pri bolnikih, starih 18 let ali več, in -27,63 mmol/l (95 % IZ: -37,16; -18,10) pri bolnikih, starih 6-11 let. Dva bolnika, stara 12 in 17 let, sta bila vključena v to študijo.

Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem

Pri bolnikih, homozigotnih za mutacijo F508del, je bila razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem in placebom, izražena kot povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do vključno 24. tedna, -10,1 mmol/l (95 % IZ: -11,4; -8,8).

Pri bolnikih, heterozigotnih za mutacijo F508del, ki so imeli še drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR, je bila razlika zaradi zdravljenja, izražena kot povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do vključno 8. tedna, -9,5 mmol/l (95 % IZ: -11,7; -7,3) med

tezakaftorjem/ivakaftorjem in placebom, in -4,5 mmol/l (95 % IZ: -6,7; -2,3) med ivakaftorjem in placebom.

Pri bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let, ki so bili homozigotni ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR, je bila v skupini s tezakaftorjem/ivakaftorjem povprečna absolutna sprememba znotraj skupine kloridov v znoju od izhodišča v 8. tednu -12,3 mmol/l (95 % IZ: -15,3; -9,3).

Ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem

Pri bolnikih z mutacijo *F508del* na enem alelu in mutacijo na drugem alelu, ki napoveduje bodisi, da se ne izdeluje nič beljakovine CFTR, bodisi se izdeluje beljakovina CFTR, ki ne prenaša kloridov in ni odzivna na ivakaftor in tezakaftor/ivakaftor (mutacija z minimalno funkcijo) *in vitro*, je bila razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem in prejemanjem placeba za povprečno absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna -41,8 mmol/l (95 % IZ: -44,4; -39,3).

Pri bolnikih, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del*, je bila razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem in tezakaftorjem/ivakaftorjem za povprečno absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu -45,1 mmol/l (95 % IZ: -50,1; -40,1).

Pri bolnikih, ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo na drugem alelu z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane ali rezidualno aktivnostjo CFTR, je bila razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem in kontrolno skupino (skupina z monoterapijo z ivakaftorjem plus skupina s tezakaftorjem/ivakaftorjem) za povprečno absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča do konca 8. tedna -23,1 mmol/l (95 % IZ: -26,1; -20,1).

Pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let, homozigotnih za mutacijo *F508del* ali heterozigotnih za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo, je bila povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča (N = 62) do konca 24. tedna (= 60) -60,9 mmol/l (95 % IZ: -63,7; -58,2)*. Povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 12. tedna (N = 59) je bila -58,6 mmol/l (95 % IZ: -61,1; -56,1).

* Podatki za vse kontrolne preglede niso bili na voljo za vse udeležence, vključene v analize, posebno od 16. tedna naprej. Zmožnost zbiranja podatkov v 24. tednu je bila zmanjšana zaradi pandemije COVID-19. Na podatke 12. tedna je pandemija manj vplivala.

Klinična učinkovitost in varnost

Monoterapija z ivakaftorjem

Študiji 1 in 2: študiji pri bolnikih s CF z mutacijami spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane G551D

Učinkovitost ivakaftorja so ovrednotili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih multicentričnih študijah 3. faze, opravljenih na klinično stabilnih bolnikih s CF, ki so imeli mutacijo *G551D* v genu *CFTR* na vsaj 1 alelu in $FEV_1 \geq 40$ % napovedane.

Bolnike v obeh študijah so randomizirali v razmerju 1:1 na 150 mg ivakaftorja ali placebo skupaj z obrokom, ki vsebuje maščobe, vsakih 12 ur za 48 tednov poleg njihovih predpisanih terapij CF (npr. tobramicin, dornaza alfa). Uporaba inhaliranega hipertoničnega natrijevega klorida ni bila dovoljena.

V študiji 1 so ovrednotili 161 bolnikov, ki so bili stari najmanj 12 let; 122 (75,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. V začetku študije so bolniki v skupini s placebom uporabljali nekatera zdravila pogosteje kot v skupini z ivakaftorjem. Ta zdravila so vključevala dornazo alfa (73,1 % proti 65,1 %), salbutamol (53,8 % proti 42,2 %), tobramicin (44,9 % proti 33,7 %) in salmeterol/flutikazon (41,0 % proti 27,7 %). V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV_1 63,6 % (razpon: 31,6 % do 98,2 %), povprečna starost je bila 26 let (razpon: 12 do 53 let).

V študiji 2 so ovrednotili 52 bolnikov, ki so bili v času presejanja stari 6 do 11 let; povprečna (SD) telesna masa je bila 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV₁ 84,2 % (razpon: 44,0 % do 133,8 %), povprečna starost pa 9 let (razpon: 6 do 12 let); 8 (30,8 %) bolnikov v skupini s placebom in 4 bolniki (15,4 % bolnikov) v skupini z ivakaftorjem so imeli v izhodišču FEV₁ manj od 70 % napovedanega.

Primarni cilj študije glede učinkovitosti v obeh študijah je bila povprečna absolutna sprememba od izhodišča v odstotkih napovedanega FEV₁ v obdobju 24 tednov zdravljenja.

Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV₁ od izhodišča do 24. tedna je bila 10,6 odstotnih točk (8,6; 12,6) v študiji 1 in 12,5 odstotnih točk (6,6; 18,3) v študiji 2. Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno relativno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV₁ od izhodišča do 24. tedna je bila 17,1 % (13,9; 20,2) v študiji 1 in 15,8 % (8,4; 23,2) v študiji 2. Povprečna sprememba FEV₁ (l) od izhodišča do 24. tedna je bila 0,37 l v skupini z ivakaftorjem in 0,01 l v skupini s placebom v študiji 1 in 0,30 l v skupini z ivakaftorjem in 0,07 l v skupini s placebom v študiji 2. V obeh študijah so izboljšanja FEV₁ nastopila hitro (15. dne) in so trajala vseh 48 tednov.

Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV₁ od izhodišča do 24. tedna pri bolnikih, starih od 12 do 17 let, v študiji 1 je bila 11,9 odstotne točke (5,9; 17,9). Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV₁ od izhodišča do 24. tedna pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču napovedani FEV₁ večji od 90 % v študiji 2, je bila 6,9 odstotne točke (-3,8; 17,6).

Rezultate za klinično pomembne sekundarne cilje študije kaže preglednica 6.

Preglednica 6: Vpliv ivakaftorja na druge cilje učinkovitosti v študijah 1 in 2

Cilj študije	Študija 1		Študija 2	
	Razlika zaradi zdravljenja ^a (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>	Razlika zaradi zdravljenja ^a (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>
Povprečna absolutna sprememba od izhodišča na lestvici respiracijske domene CFQ-R^b (točke)^c				
Obdobje do 24. tedna	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Obdobje do 48. tedna	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativno tveganje pljučne eksacerbacije				
Obdobje do 24. tedna	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Obdobje do 48. tedna	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Povprečna absolutna sprememba telesne mase (kg) od izhodišča				
V 24. tednu	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
V 48. tednu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Povprečna absolutna sprememba indeksa telesne mase (ITM) (kg/m²) od izhodišča				
V 24. tednu	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
V 48. tednu	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003

Cilj študije	Študija 1		Študija 2	
	Razlika zaradi zdravljenja ^a (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>	Razlika zaradi zdravljenja ^a (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>
Povprečna sprememba od izhodišča v z-vrednostih				
telesna masa za starost z-vrednost v tednu 48 ^c	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
ITM-za starost z-vrednost v tednu 48 ^c	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

IZ: interval zaupanja; NA: ni analizirano zaradi majhne pogostnosti dogodkov

^a razlika zaradi zdravljenja = učinek ivakaftorja – učinek placeba

^b CFQ-R: Vprašalnik za cistično fibrozo – revidirani je za bolezen specifično, z zdravjem povezano merilo kakovosti življenja za CF.

^c Podatki študije 1 so bili združeni iz CFQ-R za odrasle/mladostnike in CFQ-R za otroke, stare 12 do 13 let; podatki študije 2 so bili pridobljeni iz CFQ-R za otroke, stare 6 do 11 let.

^d razmerje tveganja za čas do prve pljučne eksacerbacije

^e pri osebah, mlajših od 20 let (referenčne vrednosti rasti CDC)

Študija 5: študija pri bolnikih s CF z ne-G551D mutacijami spreminjanja prehodnosti

Študija 5 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana navzkrižna študija 3. faze v dveh delih (prvi del), ki ji je sledilo 16-tedensko odprto obdobje podaljšanja (drugi del) za vrednotenje učinkovitosti in varnosti ivakaftorja pri bolnikih s CF, starih 6 let ali več, ki imajo *G970R* ali *ne-G551D* mutacijo spreminjanja prehodnosti v genu *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ali *G1349D*).

V prvem delu so bili bolniki randomizirani 1:1 na prejetje bodisi 150 mg ivakaftorja bodisi placeba vsakih 12 ur z obrokom, ki vsebuje maščobe, 8 tednov dolgo, dodatno poleg svojih predpisanih zdravil za CF, nato so po 4- do 8-tedenskem obdobju spiranja za naslednjih 8 tednov prešli na alternativno zdravljenje. Uporaba inhalacije hipertonične raztopine kuhinjske soli ni bila dovoljena. V drugem delu so vsi bolniki še 16 dodatnih tednov prejeli ivakaftor v skladu z indikacijo v prvem delu.

Neprekinjeno zdravljenje z ivakaftorjem je trajalo 24 tednov pri bolnikih, randomiziranih na zaporedje zdravljenja placebo/ivakaftor iz prvega dela, in 16 tednov pri bolnikih, randomiziranih na zaporedje zdravljenja ivakaftor/placebo iz prvega dela.

Vključenih je bilo 39 bolnikov (povprečna starost 23 let) z izhodiščnim $FEV_1 \geq 40\%$ napovedanega (povprečni FEV_1 78 % napovedanega [razpon: 43 % do 119 %]). Dvainšestdeset odstotkov od njih (24/39) je imelo mutacijo *F508del CFTR* na drugem alelu. Vsega skupaj 36 bolnikov je nadaljevalo v drugi del (18 na posamezno zaporedje zdravljenja).

V prvem delu študije 5 je bil povprečni FEV_1 v odstotkih, napovedan v izhodišču pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 79,3 %, medtem ko je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z ivakaftorjem, ta vrednost 76,4 %. Povprečna celotna vrednost po izhodišču je bila 76,0 % oziroma 83,7 %. Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do 8. tedna v odstotkih napovedanega FEV_1 (primarni cilj učinkovitosti) je bila 7,5 % v obdobju prejetja ivakaftorja in -3,2 % v obdobju prejetja placeba. Opažena razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) med ivakaftorjem in placebom je bila 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Učinek ivakaftorja v celotni populaciji študije 5 (vključno s sekundarnima ciljema absolutno spremembo indeksa telesne mase (ITM) po 8 tednih zdravljenja in absolutno spremembo rezultata v respiracijski domeni CFQ-R po 8 tednih zdravljenja) in po posameznih mutacijah (absolutna sprememba kloridov v znoju in v odstotkih napovedanega FEV_1 v 8. tednu) kaže preglednica 7. Na podlagi kliničnih (napovedani FEV_1 v odstotkih) in farmakodinamičnih (kloridi v znoju) odzivov na ivakaftor učinkovitosti pri bolnikih z mutacijo *G970R* niso mogli dokazati.

Preglednica 7: Učinek ivakaftorja na učinkovitostne spremenljivke v celotni populaciji in po specifičnih mutacijah *CFTR*

Absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV ₁	ITM (kg/m ²)	Rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)
do 8. tedna	v 8. tednu	do 8. tedna
Vsi bolniki (N = 39) Rezultati so prikazani kot povprečna (95 % IZ) sprememba od izhodišča bolnikov, zdravljenih z ivakaftorjem, proti bolnikom, ki so prejeli placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Bolniki, razporejeni po vrstah mutacij (n) Rezultati so prikazani kot povprečna (minimum, maksimum) sprememba od izhodišča pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, v 8. tednu*:		
Mutacija (n)	Absolutna sprememba kloridov v znoju (mmol/l)	Absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV ₁ (odstotne točke)
	v 8. tednu	v 8. tednu
<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)

* Zaradi majhnega števila posameznih mutacij statistično testiranje ni bilo opravljeno.

† Zrcali rezultate pri enem bolniku z mutacijo *G551S* s podatki, pridobljenimi v časovni točki 8 tednov.

†† n = 3 za analizo absolutne spremembe kloridov v znoju.

[#] Povzroči cepitveni defekt, ta pa povzroči, da je na celični površini malo ali nič beljakovine *CFTR*.

V drugem delu študije 5 je bila povprečna (SD) absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ po 16 tednih (bolniki, ki so bili v prvem delu randomizirani na zaporedje zdravljenja ivakaftor/placebo) neprekinjenega zdravljenja z ivakaftorjem 10,4 % (13,2 %). Pri kontrolnem pregledu 4 tedne po koncu odmerjanja z ivakaftorjem je bila povprečna (SD) absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ iz 16. tedna drugega dela -5,9 % (9,4 %). Pri bolnikih, randomiziranih na zaporedje zdravljenja placebo/ivakaftor v prvem delu, so po dodatnih 16 tednih zdravljenja z ivakaftorjem ugotovili še dodatno povprečno (SD) spremembo 3,3 % (9,3 %) napovedanega FEV₁ v odstotkih. Pri kontrolnem pregledu 4 tedne po koncu odmerjanja ivakaftorja je bila povprečna (SD) absolutna sprememba napovedanega FEV₁ v odstotkih od 16. tedna drugega dela -7,4 % (5,5 %).

Študija 3: študija pri bolnikih s CF z mutacijo *F508del* v genu *CFTR*

Študija 3 (del A) je bila 16-tedenska, v razmerju 4:1 randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija ivakaftorja (150 mg vsakih 12 ur) 2. faze s paralelnimi skupinami pri 140 bolnikih s CF, starih najmanj 12 let, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* v genu *CFTR* in ki so imeli FEV₁ ≥ 40 % napovedanega.

Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do 16. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ (cilj študije glede učinkovitosti) je bila 1,5 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in -0,2 odstotne točke v skupini s placebom. Ocenjena razlika zaradi zdravljenja za ivakaftor proti placebo je bila 1,7 odstotne točke (95 % IZ -0,6; 4,1); ta razlika ni bila statistično značilna ($P = 0,15$).

Študija 4: odprta podaljšana študija

V študiji 4 so bolniki, ki so dokončali zdravljenje v študijah 1 in 2 s placebom, prešli na ivakaftor, medtem ko so bolniki, ki so prejeli ivakaftor, to zdravilo prejeli še najmanj 96 tednov, t.j., dolžina zdravljenja z ivakaftorjem je bila pri bolnikih v skupini s placebom in ivakaftorjem vsaj 96 tednov, v skupini z ivakaftorjem in ivakaftorjem pa vsaj 144 tednov.

Sto štiriinštirideset (144) bolnikov iz študije 1 je nadaljevalo v študijo 4, 67 v skupino placebo/ivakaftor in 77 v skupino ivakaftor/ivakaftor. Osemindeset (48) bolnikov iz študije 2 je nadaljevalo v študijo 4, 22 v skupino placebo/ivakaftor in 26 v skupino ivakaftor/ivakaftor.

Preglednica 8 kaže rezultate povprečne (SD) absolutne spremembe v odstotkih napovedanega FEV₁ za obe skupini bolnikov. Za bolnike v skupini placebo/ivakaftor je izhodiščni napovedani FEV₁ tisti iz študije 4, medtem ko je za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor izhodiščna vrednost tista iz študij 1 in 2.

Preglednica 8: Vpliv ivakaftorja na spremembe v odstotkih napovedanega FEV₁ v študiji 4

Originalna študija in skupina zdravljenja	Trajanje zdravljenja z ivakaftorjem (tedni)	Absolutna sprememba od izhodišča v odstotkih napovedanega FEV ₁ (odstotne točke)	
		N	Povprečje (SD)
Študija 1			
ivakaftor	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)
Študija 2			
ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
placebo	0*	22	-0,6 (0,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Zdravljenje med slepo, kontrolirano 48-tedensko študijo 3. faze.

[†] Sprememba od izhodišča prejšnje študije po 48 tednih dajanja placeba.

Če povprečno (SD) absolutno spremembo v odstotkih napovedanega FEV₁ primerjamo iz izhodišča študije 4 za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor (n = 72), ki so nadaljevali iz študije 1, je bila povprečna (SD) absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ 0,0 % (9,05), medtem ko je bila za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor (n = 25), ki so nadaljevali iz študije 2, ta številka 0,6 % (9,1). To kaže, da so bolniki v skupini ivakaftor/ivakaftor ohranjali izboljšanje, ugotovljeno v 48. tednu začetne študije (od dneva 0 do 48. tedna) v odstotkih napovedanega FEV₁ do 144. tedna. V študiji 4 (od 48. tedna do 144. tedna) ni bilo dodatnih izboljšanj.

Za bolnike v skupini placebo/ivakaftor iz študije 1 je bila pogostnost pljučnih eksacerbacij, preračunana na leto, večja v začetni študiji, ko so bili bolniki na placebo (1,34 dogodka/leto), kakor med naslednjo študijo 4, ko so bolniki nadaljevali na ivakaftor (0,48 dogodka/leto v obdobju od 1. dne do 48. tedna in 0,67 dogodka/leto v obdobju od 48. do 96. tedna). Za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor iz študije 1 je bila pogostnost pljučnih eksacerbacij, preračunana na leto, 0,57 dogodka/leto od 1. dne do 48. tedna, ko so bili bolniki na ivakaftorju. Ko so nadaljevali v študijo 4, je bila pogostnost pljučnih eksacerbacij, preračunana na leto, 0,91 dogodka/leto v obdobju med 1. dnem in 48. tednom in 0,77 dogodka/leto v obdobju med 48. in 96. tednom.

Za bolnike, ki so nadaljevali iz študije 2, je bilo število dogodkov na splošno majhno.

Študija 6: študija pri bolnikih s CF z mutacijo R117H v genu CFTR

V študiji 6 so ovrednotili 69 bolnikov, ki so bili stari 6 let ali več; 53 (76,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. Potrjena varianta poli-T *R117H* je bila *5T* pri 38 bolnikih in *7T* pri

16 bolnikih. V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV₁ 73 % (razpon: 32,5 % do 105,5 %), povprečna starost je bila 31 let (razpon: 6 do 68 let). Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do 24. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ (primarni cilj študije glede učinkovitosti) je bila 2,57 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in 0,46 odstotne točke v skupini s placebom. Ocenjena razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebu je bila 2,1 odstotne točke (95 % IZ -1,1; 5,4).

Vnaprej načrtovano analizo podskupin so opravili pri bolnikih, starih 18 let ali več (26 bolnikov na placebo in 24 na ivakaftorju). Zdravljenje z ivakaftorjem je povzročilo povprečno absolutno spremembo v odstotkih napovedanega FEV₁ do 24. tedna 4,5 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in -0,46 odstotne točke v skupini s placebom. Ocenjena razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebu je bila 5,0 odstotne točke (95 % IZ 1,1; 8,8).

V analizi podskupin pri bolnikih s potrjeno genetsko varianto *R117H-5T* je bila razlika v povprečni absolutni spremembi od izhodišča do 24. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ med ivakaftorjem in placebom 5,3 % (95 % IZ 1,3; 9,3). Pri bolnikih s potrjeno genetsko varianto *R117H-7T* je bila razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom 0,2 % (95 % IZ -8,1; 8,5).

Za sekundarne učinkovitostne spremenljivke niso ugotovili nobenih razlik zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebu v absolutni spremembi ITM od izhodišča v 24. tednu ali času do prve pljučne eksacerbacije. Razlike zaradi zdravljenja so ugotovili v absolutni spremembi respiracijske domene CFQ-R do 24. tedna (razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebu je bila 8,4 [95 % IZ 2,2; 14,6] točke) in povprečni spremembi kloridov v znoju od izhodišča (glejte Farmakodinamični učinki).

Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem

Učinkovitost in varnost ivakaftorja v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem pri bolnikih s CF, starih 12 let ali več, so ocenili v dveh kliničnih študijah, 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi študiji, kontrolirani s placebom, pri 504 bolnikih, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del*; in v randomizirani, dvojno slepi, s placebom in ivakaftorjem kontrolirani dvoobdobni 8-tedenski navzkrižni študiji s 3 zdravljenji pri 244 bolnikih, ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR. Pri obeh populacijah bolnikov so ocenjevali tudi dolgoročno varnost in učinkovitost kombinirane sheme v 96-tedenski odprti nadaljevalni dolgoročni podaljšani študiji. Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila tezakaftor/ivakaftor.

Učinkovitost in varnost ivakaftorja v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem pri bolnikih, starih 12 let ali več, so dokazali v treh študijah 3. faze, randomiziranih, dvojno slepih, kontroliranih s placebom (bolniki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo na drugem alelu, n = 403), in aktivno kontroliranih (bolniki so bili homozigotni za mutacijo *F508del*, n = 107, ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating) ali mutacijo z rezidualno aktivnostjo CFTR na drugem alelu, n = 258), ki so trajale 24, 4 oziroma 8 tednov. Bolniki iz vseh študij so bili primerni za vključitev v odprte nadaljevalne 96-tedenske študije. Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Pediatrična populacija

Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem

Učinkovitost in varnost pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (povprečna starost 8,6 leta), so ocenili v 8-tedenskem dvojno slepem preskušanju 3. faze pri 67 bolnikih, ki so jih randomizirali v razmerju 4:1 bodisi na ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem bodisi v slepo skupino. Dvainštirideset bolnikov je bilo homozigotnih za mutacijo *F508del* (F/F), 12 bolnikov pa je bilo heterozigotnih za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR

(F/RF). Bolniki so bili primerni za vključitev v odprto nadaljevalno 96-tedensko študijo. Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tezakaftor/ivakaftor.

Ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem

Farmakokinetiko, učinkovitost in varnost pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (povprečna starost v izhodišču 9,3 leta), homozigotnih za mutacijo *F508del* ali heterozigotnih za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo, so ocenili v 24-tedenski odprti študiji s 66 bolniki. Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Kalydeco za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri cistični fibrozi (glejte poglavje 4.2 za informacije o uporabi pri otrocih).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika ivakaftorja pri zdravih odraslih prostovoljcih in bolnikih s CF je podobna.

Po peroralni aplikaciji enega samega 150-miligramskega odmerka zdravim prostovoljcem po obroku je bilo povprečje (\pm SD) za AUC in C_{max} 10.600 (5.260) ng*h/ml oziroma 768 (233) ng/ml. Po odmerjanju vsakih 12 ur so plazemske koncentracije ivakaftorja dosegle stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 5 dneh, pri tem je bilo akumulacijsko razmerje od 2,2 do 2,9.

Absorpcija

Po večkratnih aplikacijah peroralnega odmerka ivakaftorja se je izpostavljenost ivakaftorju na splošno zvečala z odmerkom od 25 mg vsakih 12 ur do 450 mg vsakih 12 ur. Ko so ga dajali skupaj z obrokom, ki je vseboval maščobe, se je izpostavljenost ivakaftorju zvečala približno 2,5- do 4-krat. Ko so ga dajali skupaj s tezakaftorjem in eleksakaftorjem, je bilo zvečanje AUC podobno (približno 3-kratno oziroma 2,5- do 4-kratno). Zato je treba ivakaftor, ki ga dajemo v obliki monoterapije ali v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, dajati skupaj s hrano, ki vsebuje maščobe. Mediana (razpon) t_{max} je približno 4,0 (3,0; 6,0) ur pri polnem želodcu.

Zrnca ivakaftorja (vrečke z 2×75 mg) so imela podobno biološko uporabnost kot 150-miligramske tablete, ko so jih z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe, dajali zdravim odraslim preiskovancem. Geometrično povprečje razmerja najmanjših kvadratov (90 % IZ) za zrnca v primerjavi s tabletami je bilo 0,951 (0,839; 1,08) za $AUC_{0-\infty}$ in 0,918 (0,750; 1,12) za C_{max} . Učinek hrane na absorpcijo ivakaftorja je podoben pri obeh farmacevtskih oblikah, t.j. tabletah in zrnih.

Porazdelitev

Približno 99 % ivakaftorja se veže na plazemske beljakovine, predvsem na alfa 1-kisli glikoprotein in albumin. Ivakaftor se ne veže na humane rdeče krvničke. Po peroralni aplikaciji ivakaftorja v odmerku 150 mg vsakih 12 ur 7 dni dolgo zdravim prostovoljcem po obroku hrane je bilo povprečje (\pm SD) navideznega porazdelitvenega volumna 353 l (122).

Biotransformacija

Ivakaftor se pri ljudeh izdatno presnavlja. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da ivakaftor presnavlja predvsem CYP3A. Dva poglavitna presnovka ivakaftorja pri ljudeh sta M1 in M6. M1 ima približno šestino jakosti ivakaftorja in se šteje kot farmakološko aktiven. M6 ima manj kot eno petdesetinko jakosti ivakaftorja in ne velja za farmakološko aktivnega.

Učinek heterozigotnega genotipa CYP3A4*22 na izpostavljenost ivakaftorju, tezakaftorju in eleksakaftorju se sklada z učinkom sočasnega dajanja šibkega zaviralca CYP3A4, ki ni klinično pomemben. Ocenjuje se, da prilagajanje odmerka ivakaftorja, tezakaftorja ali eleksakaftorja ni

potrebno. Pričakuje se, da bo učinek pri bolnikih s homozigotnim genotipom CYP3A4*22 močnejši. Vendar za take bolnike podatki niso na voljo.

Izločanje

Po peroralni uporabi pri zdravih prostovoljcih se je večina ivakaftorja (87,8 %) po presnovni pretvorbi odstranila iz telesa z blatom. Poglavitna presnovka M1 in M6 sta predstavljala približno 65 % celotnega odstranjenega odmerka, od tega 22 % kot M1 in 43 % kot M6. Ivakaftor kot nespremenjena izhodna snov se je izločal v urinu v zanemarljivih količinah. Navidezni končni razpolovni čas je bil po enkratnem odmerku na poln želodec približno 12 ur. Navidezni očistek (CL/F) ivakaftorja je bil pri zdravih preiskovancih in bolnikih s CF podoben. Povprečje (\pm SD) CL/F za enkratni 150-miligramski odmerek je bilo pri zdravih preiskovancih 17,3 (8,4) l/h.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ivakaftorja je na splošno linearna, kar se tiče časa ali odmerka med 25 mg in 250 mg.

Posebne populacije

Okvara jeter

Po enkratnem odmerku 150 mg ivakaftorja so odrasli bolniki z zmerno zmanjšano funkcijo jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, rezultat 7 do 9) imeli podobno C_{max} ivakaftorja (povprečje [\pm SD] 735 [331] ng/ml), a približno dvakrat večjo $AUC_{0-\infty}$ ivakaftorja (povprečje [\pm SD] 16.800 [6.140] ng*h/ml) kot zdravi preiskovanci z enakimi demografskimi podatki. Simulacije napovedovanja izpostavljenosti ivakaftorju v stanju dinamičnega ravnovesja so pokazale, da bi z zmanjšanjem odmerjanja s 150 mg na 12 ur na 150 mg enkrat na dan imeli odrasli bolniki z zmerno okvaro jeter primerljive vrednosti C_{min} v stanju dinamičnega ravnovesja kot tiste, ki jih dobimo z odmerkom 150 mg na 12 ur pri odraslih bolnikih brez okvare jeter.

Pri osebah z zmerno okvarjeno funkcijo jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, 7-9 točk) se je AUC ivakaftorja zvečala za približno 50 % po večkratnih odmerkih tezakaftorja in ivakaftorja ali ivakaftorja, tezakaftorja in eleksakaftorja, ki so jih dajali 10 dni.

Vpliva hude okvare jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, rezultat 10 do 15) na farmakokinetiko ivakaftorja samega ali v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem niso raziskovali. Ni znano, kako veliko je zvečanje izpostavljenosti pri teh bolnikih, vendar pričakujemo, da je večje kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter.

Za smernice glede ustrezne uporabe in spreminjanja odmerka glejte preglednico 3 v poglavju 4.2.

Okvara ledvic

Farmakokinetičnih študij z ivakaftorjem pri bolnikih z okvarami ledvic niso opravili niti z monoterapijo niti s kombinirano shemo s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem. V farmakokinetični študiji na ljudeh z monoterapijo z ivakaftorjem je bilo odstranjevanje ivakaftorja in njegovih presnovkov iz telesa z urinom minimalno (v urinu so prestregli samo 6,6 % celotne radioaktivnosti). V obliki nespremenjene izhodne snovi se je ivakaftor izločal v urinu v zanemarljivi količini (manj kot 0,01 % po enkratnem peroralnem odmerku 500 mg).

Pri blagi in zmerni okvari ledvic se prilagajanje odmerkov ne priporoča. Priporočljiva je previdnost, kadar se daje ivakaftor, bodisi kot monoterapija bodisi v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj ali enako 30 ml/min) ali s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Rasa

Rasa nima klinično pomembnega učinka na FK ivakaftorja pri belcih (n = 379) in bolnikih drugih ras (n = 29) na podlagi populacijske FK analize.

Spol

Farmakokinetični parametri ivakaftorja, bodisi samega ali v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, so podobni pri moških in ženskah.

Starejši bolniki

V klinične študije monoterapije z ivakaftorjem ali kombinirane sheme z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem ni bilo vključenih dovolj bolnikov, starih 65 let ali več, da bi ugotovili, ali so farmakokinetični parametri podobni tistim pri mlajših odraslih ali ne.

Farmakokinetični parametri ivakaftorja v kombinaciji s tezakaftorjem pri starejših bolnikih (65-72 let) so primerljivi s tistimi pri mlajših odraslih.

Pediatrična populacija

Napovedana izpostavljenost ivakaftorju, ki temelji na ugotovljenih koncentracijah ivakaftorja v študijah 2. in 3. faze s populacijsko farmakokinetično (FK) analizo, je prikazana po starostnih skupinah v preglednici 9.

Preglednica 9: Povprečna (SD) izpostavljenost ivakaftorju po starostnih skupinah

Starostna skupina	Odmerek	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
6 mesecev do manj kot 12 mesecev (5 kg do < 7 kg) *	25 mg na 12 ur	336	5.410
6 mesecev do manj kot 12 mesecev (7 kg do < 14 kg)	50 mg na 12 ur	508 (252)	9.140 (4.200)
12 mesecev do manj kot 24 mesecev (7 kg do < 14 kg)	50 mg na 12 ur	440 (212)	9.050 (3.050)
12 mesecev do manj kot 24 mesecev (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg na 12 ur	451 (125)	9.600 (1.800)
2 do 5 let stari otroci (< 14 kg)	50 mg na 12 ur	577 (317)	10.500 (4.260)
2 do 5 let stari otroci (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg na 12 ur	629 (296)	11.300 (3.820)
6 do 11 let stari otroci [†] (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg na 12 ur	641 (329)	10.760 (4.470)
6 do 11 let stari otroci [†] (≥ 25 kg)	150 mg na 12 ur	958 (546)	15.300 (7.340)
12 do 17 let stari mladostniki	150 mg na 12 ur	564 (242)	9.240 (3.420)
Odrasli (stari ≥ 18 let)	150 mg na 12 ur	701 (317)	10.700 (4.100)

* Vrednosti na podlagi podatkov enega samega bolnika; o standardni deviaciji niso poročali.

[†] Izpostavljenosti pri 6 do 11 let starih otrocih so napovedi na podlagi simulacij iz populacijskega FK modela z uporabo podatkov, dobljenih pri tej starostni skupini.

Izpostavljenost ivakaftorju v kombinaciji s tezakaftorjem in s tezakaftorjem/eleksakaftorjem je predstavljena v preglednici 10.

Preglednica 10: Povprečna (SD) izpostavljenost ivakaftorju, kadar ga dajemo v kombinaciji, po starostnih skupinah

Starostna skupina	Odmerek	Ivakaftor povprečje (SD) AUC _{0-12h,SS} (ng*h/ml)
Otroci (6 let do manj kot 12 let; < 30 kg) n = 71	50 mg tezakaftorja enkrat na dan/ 75 mg ivakaftorja/12 ur	7.100 (1.950)
Otroci (6 let do manj kot 12 let; ≥ 30 kg)* n = 51	100 mg tezakaftorja enkrat na dan/ 150 mg ivakaftorja/12 ur	11.800 (3.890)
Bolniki mladostniki (12 let do manj kot 18 let) n = 97	100 mg tezakaftorja enkrat na dan/ 150 mg ivakaftorja/12 ur	11.400 (5.500)
Odrasli bolniki (18 let ali več) n = 389		11.400 (4.140)
Otroci (6 let do manj kot 12 let, < 30 kg) n = 36	100 mg eleksakaftorja enkrat na dan/ 50 mg tezakaftorja enkrat na dan/ 75 mg ivakaftorja/12 ur	9.780 (4.500)
Otroci (6 let do manj kot 12 let, ≥ 30 kg) n = 30	200 mg eleksakaftorja enkrat na dan/ 100 mg tezakaftorja enkrat na dan/ 150 mg ivakaftorja/12 ur	17.500 (4.970)
Bolniki mladostniki (12 let do manj kot 18 let) n = 69		10.600 (3.350)
Odrasli bolniki (18 let ali več) n = 186		12.100 (4.170)

* Izpostavljenosti v razponu telesne mase ≥ 30 kg do < 40 kg so napovedi, izpeljane iz populacijskega FK modela.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Nosečnost in plodnost

Ivakaftor je bil povezan z rahlim zmanjšanjem mase semenskih mešičkov, zmanjšanjem indeksa celotne plodnosti in števila brejosti pri samicah, ki so se sparile z zdravljenimi samci, in značilnim zmanjšanjem števila rumenih telesc in ugnездitvenih mest s posledičnim zmanjšanjem povprečne velikosti gnezda in povprečnega števila za življenje sposobnih zarodkov na gnezdo pri zdravljenih samicah. Raven brez ugotovljenih neželenih učinkov (No Observed Adverse Effect Level–NOAEL) za rezultate plodnosti je dala raven izpostavljenosti, ki je približno štirikratnik sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem odraslim ljudem v največjem priporočenem odmerku za ljudi (maximum recommended human dose-MRHD). Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prehod ivakaftorja skozi posteljico.

Obporodni in poporodni razvoj

Ivakaftor je zmanjšal indeksa preživetja in laktacije in povzročil zmanjšanje telesne mase mladičkov. NOAEL za sposobnost za življenje in rast potomstva je dala raven izpostavljenosti, ki je približno trikratnik sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem odraslim ljudem v MHRD.

Študije na juvenilnih živalih

Pri mladih podganah, ki so od 7. do 35. dneva po rojstvu prejemale odmerke ivakaftorja pri ravneh izpostavljenosti ivakaftorju, ki so bile 0,22-kratnik MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, ko so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem, so opazili katarakto. Tega niso opazili pri plodovih podganjih samic, ki so ivakaftor prejemale na 7. do 17. dan gestacije, pri podganjih mladičih, izpostavljenim ivakaftorju preko mleka, zaužitega do 20. dneva po rojstvu, pri 7 tednov starih podganah niti pri 3,5 do 5 mesecev starih psih, ki so jim dajali ivakaftor. Možni pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Sredica tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
hipromeloza acetat sukcinat
premreženi natrijev karmelozat
natrijev lavrilsulfat (E487)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska prevleka tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol (PEG 3350)
smukec
indigotin (E132)
karnauba vosek

Tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
koncentrirana raztopina amoniaka

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Termooblikovan (poliklorotrifluoroetilen [PCTFE]/folija) pretisni omot ali plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko zaporko, varno za otroke, z indukcijskim tesnilom, prevlečenim s folijo, in sušilnim sredstvom z molekulskim sitom.

Kalydeco 75 mg filmsko obložene tablete

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

- pretisna zgibanka, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

- pretisna zgibanka, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet,
- pretisni omot, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet,
- plastenka, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. julij 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 28. april 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 25 mg zrnca v vrečici
Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici
Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kalydeco 25 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 25 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena vrečica vsebuje 36,6 mg laktoza monohidrata.

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 50 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena vrečica vsebuje 73,2 mg laktoza monohidrata.

Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 75 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena vrečica vsebuje 109,8 mg laktoza monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca v vrečici

Bela do belkasta zrnca, premera približno 2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zrnca Kalydeco so indicirana za zdravljenje dojenčkov, starih najmanj 4 mesece, malčkov in otrok s telesno maso 5 kg do manj kot 25 kg, s cistično fibrozo (CF), ki imajo mutacijo *R117H* v genu *CFTR* ali eno od naslednjih mutacij spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (skupina III) v genu *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R* (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kalydeco smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze. Če bolnikov genotip ni znan, je treba pred začetkom zdravljenja z natančno in validirano metodo

genotipizacije potrditi prisotnost mutacije z indikacijo na vsaj enem alelu gena *CFTR* (glejte poglavje 4.1). Fazo variante poli-T, identificirano z mutacijo *R117H*, je treba določiti v skladu z lokalnimi kliničnimi priporočili.

Odmerjanje

Dojenčki, stari najmanj 4 mesece, malčki, otroci, mladostniki in odrasli morajo prejeti odmerek glede na priporočila v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje za bolnike, stare 6 mesecev ali več

Starost	Telesna masa	Odmerek	Skupni dnevni odmerek
4 mesece do manj kot 6 mesecev	≥ 5 kg	25 mg zrnč peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	50 mg
6 mesecev ali več	≥ 5 kg do < 7 kg	25 mg zrnč peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	50 mg
	≥ 7 kg do < 14 kg	50 mg zrnč peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	100 mg
	≥ 14 kg do < 25 kg	75 mg zrnč peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	150 mg
	≥ 25 kg	Glejte SmPC za tablete Kalydeco za dodatne podrobnosti.	

Izpuščen odmerek

Če je od izpuščenega jutranjega ali večernega odmerka minilo manj kot 6 ur, morate bolniku svetovati, naj čimprej vzame izpuščen odmerek in nato vzame naslednji odmerek ob redno načrtovanem času. Če je od časa, ko bolnik navadno vzame odmerek, minilo več kot 6 ur, morate bolniku svetovati, naj počaka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Kadar se zdravilo Kalydeco uporablja skupaj z močnimi zaviralci CYP3A pri bolnikih, starih 6 mesecev ali več, je odmerek ivakaftorja treba zmanjšati na eno vrečico (25 mg ivakaftorja za bolnike s telesno maso 5 kg do < 7 kg; 50 mg ivakaftorja za bolnike s telesno maso 7 kg do < 14 kg; 75 mg ivakaftorja za bolnike s telesno maso 14 kg do < 25 kg) dvakrat na teden (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Kadar se zdravilo Kalydeco uporablja skupaj z zmernimi zaviralci CYP3A pri bolnikih, starih 6 mesecev ali več, naj bo odmerek ivakaftorja tak, kot je priporočen zgoraj, a uporabljen enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Zaradi spremenljivosti dozorevanja encimov s citokromi (CYP), vpletenih v presnovo ivakaftorja, zdravljenje z ivakaftorjem ni priporočljivo, če ga dajemo sočasno z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A bolnikom, starih 4 mesece do manj kot 6 mesecev, razen če koristi odtehtajo tveganja. V takih primerih je priporočen odmerek eno pakiranje 25 mg zrnč dvakrat na teden ali manj pogosto (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Presledke med odmerki morate spreminjati v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali manj) ali končno odpovedjo ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih, starih 6 mesecev ali več, z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Za bolnike, stare 6 mesecev ali več, z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) priporočajo zmanjšan odmerek - eno vrečico (25 mg ivakaftorja za bolnike s telesno maso 5 kg do < 7 kg; 50 mg ivakaftorja za bolnike s telesno maso 7 kg do < 14 kg; 75 mg ivakaftorja za bolnike s telesno maso 14 kg do < 25 kg) enkrat na dan. Izkušenj z uporabo ivakaftorja pri bolnikih, starih 6 mesecev ali več, s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ni, zato uporabe zdravila Kalydeco pri teh bolnikih ne priporočajo, razen če koristi zdravljenja odtehtajo tveganje. V takih primerih naj bo začetni odmerek tak, kot je priporočen zgoraj, uporabljen vsak drugi dan. Časovne presledke med posameznimi odmerki je treba spreminjati glede na klinični odziv in prenašanje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zaradi spremenljivosti dozorevanja encimov s citokromi (CYP), vpletenih v presnovo ivakaftorja, zdravljenje z ivakaftorjem ni priporočljivo, če ga dajemo sočasno z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A bolnikom, starim 4 mesece do manj kot 6 mesecev, z okvaro jeter, razen če koristi odtehtajo tveganja. V takih primerih je priporočen odmerek eno pakiranje (ivakaftor 25 mg) enkrat na dan ali manj pogosto. Presledke med odmerki morate spreminjati v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ivakaftorja pri otrocih, mlajših od 4 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Pri bolnikih, mlajših od 6 let, z mutacijo *R117H* v genu *CFTR* so na voljo omejeni podatki. Razpoložljivi podatki pri bolnikih, starih 6 let ali več, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Ena vrečica je za samo enkratno uporabo.

Eno vrečico zrnc zmešajte s 5 ml primerne mehke hrane ali tekočine; zaužiti jo je treba takoj in v celoti. Hrana ali tekočina naj bo segreti na sobno temperaturo ali manj. Izkazalo se je, da je mešanica obstojna še eno uro, zato jo je treba zaužiti vsaj v tem času, če je otrok ne zaužije takoj. Obrok ali prigrizek hrane, ki vsebuje maščobe, naj otrok zaužije tik pred odmerjanjem ali tik po njem.

Med zdravljenjem se je treba izogibati hrani in pijači, ki vsebujeta grenivke (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V študije 1, 2, 5 in 7 so bili vključeni samo bolniki s CF, ki so imeli mutacijo spreminjanja prehodnosti *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R* (skupina III) ali mutacijo *G970R* na vsaj enem alelu gena *CFTR* (glejte poglavje 5.1).

Manj dokazov pozitivnega vpliva ivakaftorja so našli pri bolnikih z mutacijo *R117H-7T*, povezano z manj hudo boleznijo v študiji 6 (glejte poglavje 5.1).

V študijo 5 so bili vključeni štirje bolniki z mutacijo *G970R*. Pri treh od štirih bolnikov se je test kloridov v znoju spremenil za < 5 mmol/l in ta skupina ni pokazala klinično pomembnega izboljšanja

FEV₁ po 8 tednih zdravljenja. Klinične učinkovitosti pri bolnikih z mutacijo *G970R* gena *CFTR* niso mogli dokazati (glejte poglavje 5.1).

Rezultati učinkovitosti iz študije 2. faze pri bolnikih s CF, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* v genu *CFTR*, niso pokazali statistično značilne razlike v FEV₁ vseh 16 tednov zdravljenja z ivakaftorjem v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1). Zato uporaba monoterapije z ivakaftorjem pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Vpliv na teste delovanja jeter

Zmerno zvišanje aminotransferaz (alanin-aminotransferaza [ALT] ali aspartat-aminotransferaza [AST]) je pri bolnikih s CF pogosto. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih samo z ivakaftorjem, so opazili zvišanje aminotransferaz. Zato je priporočljivo, da vsi bolniki opravijo teste funkcije jeter, preden uvedemo ivakaftor, vsake 3 mesece prvo leto zdravljenja, nato pa enkrat na leto. Pri vseh bolnikih z anamnezo zvišanja aminotransferaz pride v poštev pogostejše spremljanje testov delovanja jeter. V primeru pomembnih zvišanj aminotransferaz (npr. bolniki z ALT ali AST > 5 × zgornja meja normalnih vrednosti (upper limit of normal-ULN) ali ALT ali AST > 3 × ULN z bilirubinom > 2 × ULN) je treba prekiniti odmerjanje in skrbno spremljati laboratorijske teste, dokler abnormalnosti ne izzvenijo. Ko zvišanje aminotransferaz izzveni, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovne uvedbe zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Uporaba ivakaftorja pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva, razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri dojenčkih, starih 4 mesece do manj kot 12 mesecev, z zmerno ali hudo okvaro jeter, zdravljenih z ivakaftorjem, podatkov o varnosti ni na voljo.

Okvara ledvic

Pri uporabi ivakaftorja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki po presaditvi organov

Pri bolnikih s CF, pri katerih je bil presajen kak organ, ivakaftorja niso proučevali. Zato se uporaba zdravila pri bolnikih s presadki ne priporoča. Za medsebojno delovanje s ciklosporinom ali takrolimusom glejte poglavje 4.5.

Medsebojno delovanje zdravil

Induktorji CYP3A

Izpostavljenost ivakaftorju se pomembno zmanjša s sočasno uporabo induktorjev CYP3A, kar lahko povzroči izgubo učinkovitosti ivakaftorja: zato sočasna uporaba ivakaftorja z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A

Izpostavljenost ivakaftorju se zveča, kadar jih uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A. Odmerek ivakaftorja je treba prilagoditi, kadar ga uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Pri dojenčkih, starih 4 mesece do manj kot 12 mesecev, zdravljenih z ivakaftorjem in zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A, podatkov o varnosti ni na voljo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, so poročali o primerih ne-prirojjenih motnjav leče/katarakt brez vpliva na vid. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (na primer uporaba kortikosteroidov in izpostavljenost sevanju), ni mogoče izključiti možnega tveganja, ki bi ga lahko pripisali zdravljenju z ivakaftorjem. Pri pediatričnih bolnikih, ki začenjajo zdravljenje z ivakaftorjem, priporočajo izhodiščne in kontrolne oftalmološke preiskave.

Vsebnost laktoze

Zdravilo Kalydeco vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ivakaftor je substrat CYP3A4 in CYP3A5. Je šibek zaviralec CYP3A in P-gp in možen zaviralec CYP2C9. Študije *in vitro* so pokazale, da ivakaftor ni substrat za P-gp.

Zdravila, ki vplivajo na farmakokinetiko ivakaftorja

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba ivakaftorja z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A, je zmanjšala izpostavljenost (AUC) ivakaftorju za 89 % in zmanjšala hidrosimetil-ivakaftor (M1) v manjši meri kot ivakaftor. Sočasna uporaba ivakaftorja z močnimi induktorji CYP3A, kot so rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Kadar se daje ivakaftor z zmernimi ali šibkimi induktorji CYP3A, prilagajanje odmerka ni priporočljivo.

Zaviralci CYP3A

Ivakaftor je občutljiv substrat CYP3A. Sočasna uporaba s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, je zvečala izpostavljenost ivakaftorju (merjeno kot površino pod krivuljo [AUC]) za 8,5-krat in zvečala izpostavljenost M1 v manjši meri kot izpostavljenost ivakaftorju. Za sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A, kot so npr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin in klaritromicin, priporočajo zmanjšanje odmerka ivakaftorja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasna uporaba s flukonazolom, ki je zmeren zaviralec CYP3A, je zvečala izpostavljenost ivakaftorju za 3-krat in zvečala izpostavljenost M1 v manjši meri kot izpostavljenost ivakaftorju. Za bolnike, ki sočasno jemljejo zmerne zaviralce CYP3A, kakršni so flukonazol, eritromicin in verapamil, priporočajo zmanjšanje odmerka ivakaftorja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasna uporaba ivakaftorja s sokom grenivke, ki vsebuje eno ali več sestavin, ki zmerno zavirajo CYP3A, lahko zveča izpostavljenost ivakaftorju. Med zdravljenjem z zdravilom Kalydeco se je treba izogibati hrani in pijači, ki vsebujeta grenivke (glejte poglavje 4.2).

Potencial ivakaftorja za interakcije s prenašalci

Študije *in vitro* so pokazale, da ivakaftor ni substrat za OATP1B1 ali OATP1B3. Ivakaftor in njegovi presnovki so substrati BCRP *in vitro*. Zaradi velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti, da se bo izločil nespremenjen, se ne pričakuje, da bo sočasno dajanje zaviralcev BCRP spremenilo

izpostavljenost ivakaftorju in M1-IVA, in se ne pričakuje, da so kakršnekoli potencialne spremembe izpostavljenosti M6-IVA klinično pomembne.

Ciprofloksacin

Sočasno dajanje ciprofloksacina z ivakaftorjem ni vplivalo na izpostavljenost ivakaftorju. Kadar dajemo ivakaftor sočasno s ciprofloksacinom, ni potrebno prilagajanje odmerka.

Zdravila, na katera vpliva ivakaftor

Uporaba ivakaftorja lahko zveča sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so občutljivi substrati CYP2C9 in/ali P-gp in/ali CYP3A, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Substrati CYP2C9

Ivakaftor lahko zavira CYP2C9. Zato med sočasno uporabo varfarina z ivakaftorjem priporočajo spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (international normalised ratio–INR). Druga zdravila, katerih izpostavljenost se lahko zveča, vključujejo glimepirid in glipizid; ta zdravila je treba uporabljati previdno.

Digoksin in drugi substrati P-gp

Sočasna uporaba z digoksinom, ki je občutljiv substrat P-gp, je zvečala izpostavljenost digoksinu za 1,3-krat, kar se ujema z dejstvom, da je ivakaftor šibek zaviralec P-gp. Uporaba ivakaftorja lahko zveča sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so občutljivi substrati P-gp, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Kadar ga uporabljamo sočasno z digoksinom ali drugimi substrati P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, na primer s ciklosporinom, everolimusom, sirolimusom ali takrolimusom, sta potrebna previdnost in primerno spremljanje.

Substrati CYP3A

Sočasna uporaba s (peroralnim) midazolamom, ki je občutljiv substrat CYP3A, je zvečala izpostavljenost midazolamu za 1,5-krat, kar se ujema z dejstvom, da je ivakaftor šibek zaviralec CYP3A. Prilagajanje odmerkov substratov CYP3A, na primer midazolama, alprazolama, diazepam ali triazolama, ni potrebno, kadar jih dajete sočasno z ivakaftorjem.

Hormonski kontraceptivi

Ivakaftor so proučevali z estrogensko/progesteronskim peroralnim kontraceptivom in ugotovili, da nima pomembnega učinka na izpostavljenost peroralnemu kontraceptivu. Zato prilagajanje odmerka peroralnih kontraceptivov ni potrebno.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi ivakaftorja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi ivakaftorja bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se ivakaftor/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični podatki na živalih kažejo, da se ivakaftor izloča v mleko podgan v obdobju laktacije. Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z ivakaftorjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o vplivu ivakaftorja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Ivakaftor je vplival na plodnost pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ivakaftor ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ivakaftor lahko povzroči omotico (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom, ki so omotični, svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, starih najmanj 6 let, so glavobol (23,9 %), bolečina v ustih in žrelu (22,0 %), okužbe zgornjih dihal (22,0 %), kongestija nosu (20,2 %), bolečine v trebuhu (15,6 %), nazofaringitis (14,7 %), driska (12,8 %), omotica (9,2 %), izpuščaj (12,8 %) in bakterije v sputumu (12,8 %). Zvišanje aminotransferaz se je pojavilo pri 12,8 % bolnikov, zdravljenih z ivakaftorjem, in pri 11,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih, starih od 2 do manj kot 6 let, so bili najpogostejši neželeni učinki kongestija nosu (26,5 %), okužbe zgornjih dihal (23,5 %), zvišanje aminotransferaz (14,7 %), izpuščaj (11,8 %) in bakterije v sputumu (11,8 %).

Med resnimi neželenimi učinki so bili pri bolnikih, ki so prejeli ivakaftor, med drugim bolečine v trebuhu in zvišanje aminotransferaz (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 2 odraža neželene učinke, ki so jih opazili pri ivakaftorju v kliničnih preskušanjih (s placebom kontroliranih in nekontroliranih), pri katerih je bila dolžina izpostavljenosti ivakaftorju od 16 tednov do 144 tednov. Pogostost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal	zelo pogosti
	nazofaringitis	zelo pogosti
	rinitis	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	zelo pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečina v ušesu	pogosti
	neprijeten občutek v ušesu	pogosti
	tinitus	pogosti
	hiperemija bobniča	pogosti
	vestibularne motnje	pogosti
	kongestija ušesa	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bolečina v ustih in žrelu	zelo pogosti
	kongestija nosu	zelo pogosti
	kongestija obnosnih votlin	pogosti
	eritem žrela	pogosti
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	zelo pogosti
	driska	zelo pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanja aminotransferaz	zelo pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	zatrdlina v dojki	pogosti
	vnetje dojk	občasni
	ginekomastija	občasni
	motnje prsnih bradavic	občasni
	bolečina v prsnih bradavicah	občasni
Preiskave	bakterije v sputumu	zelo pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila

Zvišanja aminotransferaz

Med študijama 1 in 2, kontroliranima s placebom, ki sta trajali 48 tednov, pri bolnikih, starih 6 let ali več, je bila pojavnost najvišje aminotransferaze (ALT ali AST) > 8 , > 5 oziroma $> 3 \times \text{ULN}$, 3,7 %, 3,7 % oziroma 8,3 % pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, in 1,0 %, 1,9 % oziroma 8,7 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Dva bolnika, eden na placebo in eden na ivakaftorju, sta trajno prekinila zdravljenje zaradi zvišanih aminotransferaz, pri obeh so bile $> 8 \times \text{ULN}$. Noben bolnik, zdravljen z ivakaftorjem, ni imel zvišanja aminotransferaz $> 3 \times \text{ULN}$, povezanega z zvišanim celotnim bilirubinom $> 1,5 \times \text{ULN}$. Pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, so zvišanja aminotransferaz do $5 \times \text{ULN}$ večinoma izzvenela brez prekinitve zdravljenja. Zdravljenje z ivakaftorjem so prekinili pri večini bolnikov z zvišanji aminotransferaz $> 5 \times \text{ULN}$. V vseh primerih, ko je bilo odmerjanje prekinjeno zaradi zvišanih aminotransferaz, pozneje pa se je spet začelo, je bil ponovni začetek odmerjanja ivakaftorja uspešen (glejte poglavje 4.4).

Med študijami 3. faze, kontroliranimi s placebom (do 24 tednov), tezakaftorja/ivakaftorja so bile incidence najvišjih aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 ali $> 3 \times \text{ULN}$ 0,2 %, 1,0 % in 3,4 % pri bolnikih, zdravljenih s tezakaftorjem/ivakaftorjem, in 0,4 %, 1,0 % in 3,4 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. En bolnik (0,2 %) na terapiji in 2 bolnika (0,4 %) na placebo so se trajno prenehali zdraviti zaradi zvišanih aminotransferaz. Noben bolnik, zdravljen s tezakaftorjem/ivakaftorjem, ni imel zvišanja aminotransferaz $> 3 \times \text{ULN}$, povezanega z zvišanim skupnim bilirubinom $> 2 \times \text{ULN}$.

Med 24-tedensko, s placebom kontrolirano študijo 3. faze ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja so bile te številke 1,5 %, 2,5 % in 7,9 % pri bolnikih, zdravljenih z

ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, in 1,0 %, 1,5 % in 5,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca neželenih učinkov zvišanja aminotransferaz je bila 10,9 % pri bolnikih, zdravljenih s kombinirano shemo z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, in 4,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Varnostne podatke ivakaftorja so ovrednotili pri 6 bolnikih med 4 meseci in manj kot 6 meseci starosti, 11 bolnikih med 6 meseci in manj kot 12 meseci starosti, pri 19 bolnikih med 12 meseci in manj kot 24 meseci starosti, pri 34 bolnikih med 2 in manj kot 6 leti starosti, pri 61 bolnikih med 6 in manj kot 12 leti starosti in pri 94 bolnikih med 12 in manj kot 18 leti starosti.

Varnostni profil se na splošno ujema med pediatričnimi bolniki, starimi 4 mesece ali več, ujema pa se tudi z odraslimi bolniki.

Incidence zvišanj aminotransferaz (ALT ali AST), ki so jih ugotavljali v študijah 2, 5 in 6 (bolniki, stari od 6 do manj kot 12 let), študiji 7 (bolniki, stari od 2 do manj kot 6 let) in študiji 8 (bolniki, stari od 6 do manj kot 24 mesecev), so opisane v preglednici 3. V študijah, kontroliranih s placebom, je bila incidenca zvišanj aminotransferaz podobna pri zdravljenju z ivakaftorjem (15,0 %) in dajanju placeba (14,6 %). Največja zvišanja LFT so bila na splošno višja pri pediatričnih bolnikih kot pri starejših bolnikih. V vseh populacijah so se največja zvišanja jetrnih funkcijskih testov vrnila na izhodiščne ravni po prekinitvi in v skoraj vseh primerih, ko je bilo odmerjanje prekinjeno zaradi zvišanih aminotransferaz, pozneje pa se je spet začelo, je bil ponovni začetek odmerjanja ivakaftorja uspešen (glejte poglavje 4.4). Opažali so primere, ki so govorili v prid ponovnemu zvišanju aminotransferaz ob ponovni uvedbi zdravila. V študiji 7 so ivakaftor trajno ukinili pri enem bolniku. V študiji 8 pri nobenem bolniku ni bil zvišan celotni bilirubin in noben bolnik v nobeni od starostnih kohort ni prekinil zdravljenja z ivakaftorjem zaradi zvišanja aminotransferaz (glejte poglavje 4.4 za zdravljenje zvišanih aminotransferaz).

Preglednica 3: Zvišanja aminotransferaz pri bolnikih, starih 4 mesece do 12 let, zdravljenih z monoterapijo z ivakaftorjem

	n	% bolnikov s > 3 × ULN	% bolnikov s > 5 × ULN	% bolnikov z > 8 × ULN
6 do < 12 let	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 do < 6 let	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 do < 24 mesecev	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
6 do < 12 mesecev	11	9,1 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
4 do < 6 mesecev	6	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje ivakaftorja ni na voljo specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerka sestavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov, testi delovanja jeter in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za zdravljenje bolezni dihal, oznaka ATC: R07AX02

Mehanizem delovanja

Ivakaftor je ojačevalec beljakovine CFTR, t.j., ivakaftor *in vitro* zvečuje prehodnost kanalčkov CFTR in tako zveča transport kloridov pri določenih mutacijah spreminjanja prehodnosti (navedenih v poglavju 4.1) z zmanjšano verjetnostjo odprtih kanalčkov v primerjavi z normalnim CFTR. Ivakaftor je tudi zvečal verjetnost odprtih kanalčkov pri *R117H-CFTR*, kjer je tako majhna verjetnost odprtih kanalčkov (spremenjena prehodnost kanalčkov celične membrane) kot tudi zmanjšana amplituda toka kanalčkov (prevodnost). Mutacija *G970R* povzroči cepitveni defekt, ta pa povzroči, da je na celični površini malo ali nič beljakovine CFTR, kar lahko pojasni rezultate, ki so bili opaženi pri bolnikih s to mutacijo v študiji 5 (glejte podatke v poglavjih Farmakodinamični učinki in Klinična učinkovitost in varnost).

Ni nujno, da odzivi *in vitro*, ugotovljeni v poskusih z enokanalnim ojačevalnikom »patch clamp«, v katerih so bile uporabljene površine membran gladavskih celic z izraženimi mutantnimi oblikami CFTR, ustrezajo farmakodinamičnemu odzivu *in vivo* (npr. kloridom v znoju) ali klinični koristi. Natančni mehanizem, s katerim ivakaftor podaljša aktivnost odpiranja kanalčkov normalnih in nekaterih mutantnih oblik CFTR v tem sistemu, še ni popolnoma pojasnjen.

Farmakodinamični učinki

V študijah 1 in 2 pri bolnikih z mutacijo *G551D* v enem alelu gena *CFTR* je ivakaftor povzročil hitra (15 dni), znatna (povprečna sprememba klorida v znoju od izhodišča do 24. tedna je bila -48 mmol/l [95 % interval zaupanja (IZ) -51, -45] oziroma -54 mmol/l [95 % IZ -62, -47]) in trajna (48 tednov) znižanja koncentracije kloridov v znoju.

V prvem delu študije 5 pri bolnikih, ki so imeli ne-*G551D* mutacijo spreminjanja prehodnosti v genu *CFTR*, je zdravljenje z ivakaftorjem povzročilo hitro (15 dni) in znatno povprečno spremembo kloridov v znoju od izhodišča za -49 mmol/l (95 % IZ -57, -41) v 8 tednih zdravljenja. Vendar pa je bila pri bolnikih z mutacijo *G970R-CFTR* povprečna (SD) absolutna sprememba kloridov v znoju po 8 tednih -6,25 (6,55) mmol/l. Podobne rezultate kot v prvem delu so ugotovili v drugem delu študije. Pri kontrolnem pregledu po 4 tednih (4 tedne po koncu odmerjanja z ivakaftorjem) so se povprečne vrednosti kloridov v znoju za vsako skupino približevale koncentracijam pred zdravljenjem.

V študiji 6 pri bolnikih, starih 6 let ali več, s CF, ki so imeli mutacijo *R117H* v genu *CFTR*, je bila razlika zaradi zdravljenja povprečne spremembe kloridov v znoju od izhodišča po 24 tednih zdravljenja -24 mmol/l (95 % IZ -28, -20). V analizah podskupin po starosti je bila razlika zaradi zdravljenja -21,87 mmol/l (95 % IZ: -26,46; -17,28) pri bolnikih, starih 18 let ali več, in -27,63 mmol/l (95 % IZ: -37,16; -18,10) pri bolnikih, starih 6-11 let. Dva bolnika, stara 12 in 17 let, sta bila vključena v to študijo.

V študiji 7 pri bolnikih, starih 2 leti do manj kot 6 let, z mutacijo spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane na vsaj 1 alelu gena *CFTR*, ki so prejeli bodisi 50 mg bodisi 75 mg ivakaftorja dvakrat na dan, je bila po 24 tednih povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča 47 mmol/l (95 % IZ -58, -36).

V študiji 8 pri bolnikih s CF, starih manj kot 24 mesecev, je bila povprečna absolutna sprememba klorida v znoju od izhodišča v 24. tednu -65,1 mmol/l (95 % IZ -74,1; -56,0). Rezultati so se ujeli v starostnih kohortah 12 mesecev do manj kot 24 mesecev, 6 mesecev do manj kot 12 mesecev in 4 mesece do manj kot 6 mesecev.

Klinična učinkovitost in varnost

Študiji 1 in 2: študiji pri bolnikih s CF z mutacijami spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane G551D

Učinkovitost ivakaftorja so ovrednotili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih multicentričnih študijah 3. faze, opravljenih na klinično stabilnih bolnikih s CF, ki so imeli mutacijo *G551D* v genu *CFTR* na vsaj 1 alelu in $FEV_1 \geq 40\%$ napovedane.

Bolnike v obeh študijah so randomizirali v razmerju 1:1 na 150 mg ivakaftorja ali placebo skupaj z obrokom, ki vsebuje maščobe, vsakih 12 ur za 48 tednov poleg njihovih predpisanih terapij CF (npr. tobramicin, dornaza alfa). Uporaba inhaliranega hipertoničnega natrijevega klorida ni bila dovoljena.

V študiji 1 so ovrednotili 161 bolnikov, ki so bili stari najmanj 12 let; 122 (75,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. V začetku študije so bolniki v skupini s placebom uporabljali nekatera zdravila pogosteje kot v skupini z ivakaftorjem. Ta zdravila so vključevala dornazo alfa (73,1 % proti 65,1 %), salbutamol (53,8 % proti 42,2 %), tobramicin (44,9 % proti 33,7 %) in salmeterol/flutikazon (41,0 % proti 27,7 %). V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV_1 63,6 % (razpon: 31,6 % do 98,2 %), povprečna starost je bila 26 let (razpon: 12 do 53 let).

V študiji 2 so ovrednotili 52 bolnikov, ki so bili v času presejanja stari 6 do 11 let; povprečna (SD) telesna masa je bila 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV_1 84,2 % (razpon: 44,0 % do 133,8 %), povprečna starost pa 9 let (razpon: 6 do 12 let); 8 (30,8 %) bolnikov v skupini s placebom in 4 bolniki (15,4 % bolnikov) v skupini z ivakaftorjem so imeli v izhodišču FEV_1 manj od 70 % napovedanega.

Primarni cilj študije glede učinkovitosti v obeh študijah je bila povprečna absolutna sprememba od izhodišča v odstotkih napovedanega FEV_1 v obdobju 24 tednov zdravljenja.

Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV_1 od izhodišča do 24. tedna je bila 10,6 odstotnih točk (8,6; 12,6) v študiji 1 in 12,5 odstotnih točk (6,6; 18,3) v študiji 2. Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno relativno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV_1 od izhodišča do 24. tedna je bila 17,1 % (13,9; 20,2) v študiji 1 in 15,8 % (8,4; 23,2) v študiji 2. Povprečna sprememba FEV_1 (l) od izhodišča do 24. tedna je bila 0,37 l v skupini z ivakaftorjem in 0,01 l v skupini s placebom v študiji 1 in 0,30 l v skupini z ivakaftorjem in 0,07 l v skupini s placebom v študiji 2. V obeh študijah so izboljšanja FEV_1 nastopila hitro (15. dne) in so trajala vseh 48 tednov.

Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV_1 od izhodišča do 24. tedna pri bolnikih, starih od 12 do 17 let, v študiji 1 je bila 11,9 odstotne točke (5,9; 17,9). Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV_1 od izhodišča do 24. tedna pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču napovedani FEV_1 večji od 90 % v študiji 2, je bila 6,9 odstotne točke (-3,8; 17,6).

Rezultate za klinično pomembne sekundarne cilje študije kaže preglednica 4.

Preglednica 4: Vpliv ivakaftorja na druge cilje učinkovitosti v študijah 1 in 2

Cilj študije	Študija 1		Študija 2	
	Razlika zaradi zdravljenja ^a (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>	Razlika zaradi zdravljenja ^a (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>
Povprečna absolutna sprememba od izhodišča na lestvici respiracijske domene CFQ-R^b (točke)^c				
Obdobje do 24. tedna	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Obdobje do 48. tedna	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativno tveganje pljučne eksacerbacije				
Obdobje do 24. tedna	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Obdobje do 48. tedna	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Povprečna absolutna sprememba telesne mase (kg) od izhodišča				
V 24. tednu	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
V 48. tednu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Povprečna absolutna sprememba indeksa telesne mase (ITM) (kg/m²) od izhodišča				
V 24. tednu	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
V 48. tednu	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Povprečna sprememba od izhodišča v z-vrednostih				
telesna masa za starost z-vrednost v tednu 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
ITM-za starost z-vrednost v tednu 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

IZ: interval zaupanja; NA: ni analizirano zaradi majhne pogostnosti dogodkov

^a razlika zaradi zdravljenja = učinek ivakaftorja – učinek placeba

^b CFQ-R: Vprašalnik za cistično fibrozo – revidirani je za bolezen specifično, z zdravjem povezano merilo kakovosti življenja za CF.

^c Podatki študije 1 so bili združeni iz CFQ-R za odrasle/mladostnike in CFQ-R za otroke, stare 12 do 13 let; podatki študije 2 so bili pridobljeni iz CFQ-R za otroke, stare 6 do 11 let.

^d razmerje tveganja za čas do prve pljučne eksacerbacije

^e pri osebah, mlajših od 20 let (referenčne vrednosti rasti CDC)

Študija 5: študija pri bolnikih s CF z ne-G551D mutacijami spreminjanja prehodnosti

Študija 5 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana navzkrižna študija 3. faze v dveh delih (prvi del), ki ji je sledilo 16-tedensko odprto obdobje podaljšanja (drugi del) za vrednotenje učinkovitosti in varnosti ivakaftorja pri bolnikih s CF, starih 6 let ali več, ki imajo G970R ali ne-G551D mutacijo spreminjanja prehodnosti v genu *CFTR* (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P ali G1349D).

V prvem delu so bili bolniki randomizirani 1:1 na prejemanje bodisi 150 mg ivakaftorja bodisi placeba vsakih 12 ur z obrokom, ki vsebuje maščobe, 8 tednov dolgo, dodatno poleg svojih predpisanih zdravil za CF, nato so po 4- do 8-tedenskem obdobju spiranja za naslednjih 8 tednov nadaljevali na alternativno zdravljenje. Uporaba inhalacije hipertonične raztopine kuhinjske soli ni bila dovoljena. V drugem delu so vsi bolniki še 16 dodatnih tednov prejeli ivakaftor v skladu z indikacijo v prvem delu. Nепrekinjeno zdravljenje z ivakaftorjem je trajalo 24 tednov pri bolnikih, randomiziranih na zaporedje zdravljenja placebo/ivakaftor iz prvega dela, in 16 tednov pri bolnikih, randomiziranih na zaporedje zdravljenja ivakaftor/placebo iz prvega dela.

Vključenih je bilo 39 bolnikov (povprečna starost 23 let) z izhodiščnim FEV₁ ≥ 40 % napovedanega (povprečni FEV₁ 78 % napovedanega [razpon: 43 % do 119 %]). Dvainšestdeset odstotkov od njih (24/39) je imelo mutacijo *F508del CFTR* na drugem alelu. Vsega skupaj 36 bolnikov je nadaljevalo v drugi del (18 na posamezno zaporedje zdravljenja).

V prvem delu študije 5 je bil povprečni FEV₁ v odstotkih, napovedan v izhodišču pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 79,3 %, medtem ko je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z ivakaftorjem, ta vrednost 76,4 %. Povprečna celotna vrednost po izhodišču je bila 76,0 % oziroma 83,7 %. Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do 8. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ (primarni cilj učinkovitosti) je bila 7,5 % v obdobju prejemanja ivakaftorja in -3,2 % v obdobju prejemanja placeba. Opažena razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) med ivakaftorjem in placebom je bila 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Učinek ivakaftorja v celotni populaciji študije 5 (vključno s sekundarnima ciljema absolutno spremembo indeksa telesne mase (ITM) po 8 tednih zdravljenja in absolutno spremembo rezultata v respiracijski domeni CFQ-R po 8 tednih zdravljenja) in po posameznih mutacijah (absolutna sprememba kloridov v znoju in v odstotkih napovedanega FEV₁ v 8. tednu) kaže preglednica 5. Na podlagi kliničnih (napovedani FEV₁ v odstotkih) in farmakodinamičnih (kloridi v znoju) odzivov na ivakaftor učinkovitosti pri bolnikih z mutacijo *G970R* niso mogli dokazati.

Preglednica 5: Učinek ivakaftorja na učinkovitostne spremenljivke v celotni populaciji in po specifičnih mutacijah *CFTR*

Absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV ₁	ITM (kg/m ²)	Rezultat respiracijske domene CFQ- R (točke)
do 8. tedna	v 8. tednu	do 8. tedna
Vsi bolniki (N = 39) Rezultati so prikazani kot povprečna (95 % IZ) sprememba od izhodišča bolnikov, zdravljenih z ivakaftorjem, proti bolnikom, ki so prejeli placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Bolniki, razporejeni po vrstah mutacij (n) Rezultati so prikazani kot povprečna (minimum, maksimum) sprememba od izhodišča pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, v 8. tednu*:		
Mutacija (n)	Absolutna sprememba kloridov v znoju (mmol/l)	Absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV ₁ (odstotne točke)
	v 8. tednu	v 8. tednu
<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)

* Zaradi majhnega števila posameznih mutacij statistično testiranje ni bilo opravljeno.

† Zrealizirane rezultate pri enem bolniku z mutacijo *G551S* s podatki, pridobljenimi v časovni točki 8 tednov.

†† n = 3 za analizo absolutne spremembe kloridov v znoju.

Povzroči cepitveni defekt, ta pa povzroči, da je na celični površini malo ali nič beljakovine CFTR.

V drugem delu študije 5 je bila povprečna (SD) absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ po 16 tednih (bolniki, ki so bili v prvem delu randomizirani na zaporedje zdravljenja ivakaftor/placebo) neprekinjenega zdravljenja z ivakaftorjem 10,4 % (13,2 %). Pri kontrolnem pregledu 4 tedne po koncu odmerjanja z ivakaftorjem je bila povprečna (SD) absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ iz 16. tedna drugega dela -5,9 % (9,4 %). Pri bolnikih, randomiziranih

na zaporedje zdravljenja placebo/ivakaftor v prvem delu, so po dodatnih 16 tednih zdravljenja z ivakaftorjem ugotovili še dodatno povprečno (SD) spremembo 3,3 % (9,3 %) napovedanega FEV₁ v odstotkih. Pri kontrolnem pregledu 4 tedne po koncu odmerjanja ivakaftorja je bila povprečna (SD) absolutna sprememba napovedanega FEV₁ v odstotkih od 16. tedna drugega dela -7,4 % (5,5 %).

Študija 3: študija pri bolnikih s CF z mutacijo F508del v genu CFTR

Študija 3 (del A) je bila 16-tedenska, v razmerju 4:1 randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija ivakaftorja (150 mg vsakih 12 ur) 2. faze s paralelnimi skupinami pri 140 bolnikih s CF, starih najmanj 12 let, ki so bili homozigotni za mutacijo F508del v genu CFTR in ki so imeli FEV₁ ≥ 40 % napovedanega.

Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do 16. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ (cilj študije glede učinkovitosti) je bila 1,5 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in -0,2 odstotne točke v skupini s placebom. Ocenjena razlika zaradi zdravljenja za ivakaftor proti placebo je bila 1,7 odstotne točke (95 % IZ -0,6; 4,1); ta razlika ni bila statistično značilna ($P = 0,15$).

Študija 4: odprta podaljšana študija

V študiji 4 so bolniki, ki so dokončali zdravljenje v študijah 1 in 2 s placebom, prešli na ivakaftor, medtem ko so bolniki, ki so prejeli ivakaftor, to zdravilo prejeli še najmanj 96 tednov, t.j., dolžina zdravljenja z ivakaftorjem je bila pri bolnikih v skupini s placebom in ivakaftorjem vsaj 96 tednov, v skupini z ivakaftorjem in ivakaftorjem pa vsaj 144 tednov.

Sto štiriinštirideset (144) bolnikov iz študije 1 je nadaljevalo v študijo 4, 67 v skupino placebo/ivakaftor in 77 v skupino ivakaftor/ivakaftor. Osemindeset (48) bolnikov iz študije 2 je nadaljevalo v študijo 4, 22 v skupino placebo/ivakaftor in 26 v skupino ivakaftor/ivakaftor.

Preglednica 6 kaže rezultate povprečne (SD) absolutne spremembe v odstotkih napovedanega FEV₁ za obe skupini bolnikov. Za bolnike v skupini placebo/ivakaftor je izhodiščni napovedani FEV₁ tisti iz študije 4, medtem ko je za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor izhodiščna vrednost tista iz študij 1 in 2.

Preglednica 6: Vpliv ivakaftorja na spremembe v odstotkih napovedanega FEV₁ v študiji 4

Originalna študija in skupina zdravljenja	Trajanje zdravljenja z ivakaftorjem (tedni)	Absolutna sprememba od izhodišča v odstotkih napovedanega FEV ₁ (odstotne točke)	
		N	Povprečje (SD)
Študija 1			
ivakaftor	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)
Študija 2			
ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
placebo	0*	22	-0,6 (0,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Zdravljenje med slepo, kontrolirano 48-tedensko študijo 3. faze.

[†] Sprememba od izhodišča prejšnje študije po 48 tednih dajanja placeba.

Če povprečno (SD) absolutno spremembo v odstotkih napovedanega FEV₁ primerjamo iz izhodišča študije 4 za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor ($n = 72$), ki so nadaljevali iz študije 1, je bila povprečna (SD) absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ 0,0 % (9,05), medtem ko je bila za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor ($n = 25$), ki so nadaljevali iz študije 2, ta številka 0,6 % (9,1). To kaže, da so bolniki v skupini ivakaftor/ivakaftor ohranjali izboljšanje, ugotovljeno v

48. tednu začetne študije (od dneva 0 do 48. tedna) v odstotkih napovedanega FEV₁ do 144. tedna. V študiji 4 (od 48. tedna do 144. tedna) ni bilo dodatnih izboljšanj.

Za bolnike v skupini placebo/ivakaftor iz študije 1 je bila pogostnost pljučnih eksacerbacij, preračunana na leto, večja v začetni študiji, ko so bili bolniki na placebo (1,34 dogodka/leto), kakor med naslednjo študijo 4, ko so bolniki nadaljevali na ivakaftor (0,48 dogodka/leto v obdobju od 1. dne do 48. tedna in 0,67 dogodka/leto v obdobju od 48. do 96. tedna). Za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor iz študije 1 je bila pogostnost pljučnih eksacerbacij, preračunana na leto, 0,57 dogodka/leto od 1. dne do 48. tedna, ko so bili bolniki na ivakaftorju. Ko so nadaljevali v študijo 4, je bila pogostnost pljučnih eksacerbacij, preračunana na leto, 0,91 dogodka/leto v obdobju med 1. dnem in 48. tednom in 0,77 dogodka/leto v obdobju med 48. in 96. tednom.

Za bolnike, ki so nadaljevali iz študije 2, je bilo število dogodkov na splošno majhno.

Študija 6: študija pri bolnikih s CF z mutacijo R117H v genu CFTR

V študiji 6 so ovrednotili 69 bolnikov, ki so bili stari 6 let ali več; 53 (76,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. Potrjena varianta poli-T *R117H* je bila *5T* pri 38 bolnikih in *7T* pri 16 bolnikih. V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV₁ 73 % (razpon: 32,5 % do 105,5 %), povprečna starost je bila 31 let (razpon: 6 do 68 let). Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do 24. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ (primarni cilj študije glede učinkovitosti) je bila 2,57 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in 0,46 odstotne točke v skupini s placebom. Ocenjena razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebo je bila 2,1 odstotne točke (95 % IZ -1,1; 5,4).

Vnaprej načrtovano analizo podskupin so opravili pri bolnikih, starih 18 let ali več (26 bolnikov na placebo in 24 na ivakaftorju). Zdravljenje z ivakaftorjem je povzročilo povprečno absolutno spremembo v odstotkih napovedanega FEV₁ do 24. tedna 4,5 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in -0,46 odstotne točke v skupini s placebom. Ocenjena razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebo je bila 5,0 odstotne točke (95 % IZ 1,1; 8,8).

V analizi podskupin pri bolnikih s potrjeno genetsko varianto *R117H-5T* je bila razlika v povprečni absolutni spremembi od izhodišča do 24. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ med ivakaftorjem in placebom 5,3 % (95 % IZ 1,3; 9,3). Pri bolnikih s potrjeno genetsko varianto *R117H-7T* je bila razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom 0,2 % (95 % IZ -8,1; 8,5).

Za sekundarne učinkovitostne spremenljivke niso ugotovili nobenih razlik zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebo v absolutni spremembi ITM od izhodišča v 24. tednu ali času do prve pljučne eksacerbacije. Razlike zaradi zdravljenja so ugotovili v absolutni spremembi respiracijske domene CFQ-R do 24. tedna (razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebo je bila 8,4 [95 % IZ 2,2; 14,6] točke) in povprečne spremembe kloridov v znoju od izhodišča (glejte Farmakodinamični učinki).

Študija 7: študija pri pediatričnih bolnikih s CF, starih od 2 leti do manj kot 6 let, z mutacijo G551D ali drugo mutacijo spreminjanja prehodnosti

Farmakokinetični profil, varnost in učinkovitost ivakaftorja pri 34 bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let, s CF, ki so imeli mutacijo *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R* v genu *CFTR*, so ocenjevali v 24-tedenski nekontrolirani študiji z ivakaftorjem (bolniki, ki so tehtali manj kot 14 kg, so prejeli po 50 mg ivakaftorja, bolniki, ki so tehtali 14 kg ali več, pa po 75 mg ivakaftorja). Ivakaftor so jim dajali peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe, poleg njihovih predpisanih terapij CF.

Bolniki v študiji 7 so bili stari 2 leti do manj kot 6 let (povprečna starost 3 leta). Šestindvajset bolnikov od vključenih 34 (76,5 %) je imelo genotip *CFTR G551D/F508del*, samo 2 bolnika sta imela ne-*G551D* mutacijo (*S549N*). Povprečni (SD) kloridi v znoju v izhodišču (n = 25) so bili 97,88 mmol/l (14,00). Povprečna (SD) vrednost fekalne elastaze-1 v izhodišču (n = 27) je bila 28 µg/g (95).

Primarni varnostni cilj študije so ocenjevali v teku 24 tednov (glejte poglavje 4.8). Sekundarne in eksploratorne učinkovitosti, ki so ju ocenjevali, sta bila absolutna sprememba od izhodiščne vrednosti kloridov v znoju v teku 24 tednov zdravljenja, absolutna sprememba od izhodišča telesne mase, ITM in telesne višine (podprte z rezultati testa Z telesne mase, ITM in telesne višine) v teku 24 tednov zdravljenja in merila za funkcijo pankreasa, na primer fekalna elastaza-1. Podatki o odstotkih napovedanega FEV₁ (eksploratorni cilj študije) so bili na voljo za 3 bolnike v skupini s 50 mg ivakaftorjem in 17 bolnikov v skupini, ki je prejela po 75 mg.

Povprečna (SD) celotna (obe skupini z odmerjanjem ivakaftorja združeni) absolutna sprememba od izhodišča v ITM v 24. tednu je bila 0,32 kg/m² (0,54) in povprečna (SD) celotna sprememba rezultata testa Z telesne višine glede na starost 0,37 (0,42). Povprečna (SD) celotna sprememba rezultata testa Z telesne višine glede na starost je bila -0,01 (0,33). Povprečna (SD) celotna sprememba fekalne elastaze-1 od izhodišča (n = 27) je bila 99,8 µg/g (138,4). Šest bolnikov z začetnimi vrednostmi pod 200 µg/g je imelo v 24. tednu vrednost ≥ 200 µg/g. Povprečna (SD) celotna sprememba odstotka napovedanega FEV₁ od izhodišča v 24. tednu (eksploratorni cilj študije) je bila 1,8 (17,81).

Študija 8: študija pri pediatričnih bolnikih s CF, starih manj kot 24 mesecev

Farmakokinetični profil, varnost in učinkovitost ivakaftorja pri bolnikih s CF, starih 4 mesece do manj kot 24 mesecev, so ocenili v dokončni kohorti bolnikov v 24-tedenski odprti klinični študiji 3. faze, ki še poteka, pri bolnikih, mlajših od 24 mesecev (študija 8).

V delu B študije 8 je bilo vključenih 19 bolnikov, starih 12 mesecev do manj kot 24 mesecev (povprečna starost v izhodišču 15,2 meseca), od teh je 18 bolnikov dokončalo 24-tedensko obdobje zdravljenja, 11 bolnikov, starih 6 mesecev do manj kot 12 mesecev (povprečna starost v izhodišču 9,0 meseca), od teh je vseh 11 bolnikov dokončalo 24-tedensko obdobje zdravljenja, in 6 bolnikov, starih 4 mesece do manj kot 6 mesecev (povprečna starost v izhodišču 4,5 meseca), od teh je vseh 6 bolnikov dokončalo 24-tedensko obdobje zdravljenja. Bolniki so jemali ivakaftor v odmerku 25 mg, 50 mg ali 75 mg v skladu s svojo starostjo in telesno maso pri vsakem pregledu zaradi študije (glejte poglavje 4.2). Ivakaftor so jemali peroralno vsakih 12 ur z mastno hrano. Bolniki so se še naprej zdravili s svojimi predpisanimi standardnimi terapijami CF.

Primarni cilj študije glede varnosti v delu B študije 8 so ocenjevali v obdobju 24 tednov (glejte poglavje 4.8). Sekundarna končna cilja sta bila ocena farmakokinetike in absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna zdravljenja (glejte Farmakodinamični učinki). Terciarni cilji so vključevali merila učinkovitosti, na primer fekalno elastazo-1 in parametre rasti.

Za bolnike, stare 4 mesece do manj kot 24 mesecev, za katere so bile na voljo tako izhodiščne vrednosti kot vrednosti v 24. tednu, preglednica 7 kaže povprečne (SD) z-vrednosti telesne mase za starost, telesne dolžine za starost in telesne mase za telesno dolžino.

Preglednica 7: Učinek ivakaftorja na parametre rasti pri bolnikih, starih 4 mesece do manj kot 24 mesecev, z vrednostmi v izhodišču in 24. tednu

Parameter	Število bolnikov	Izhodišče		Absolutna sprememba v 24. tednu	
		Povprečje (SD)	Mediana (min, maks)	Povprečje (SD)	Mediana (min, maks)
Z-vrednost telesne mase za starost	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
Z-vrednost telesne dolžine za starost	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
Z-vrednost telesne mase za telesno dolžino	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

Pri bolnikih, starih 4 mesece do manj kot 24 mesecev, pri katerih so bile na voljo tako izhodiščne vrednosti kot vrednosti v 24. tednu, je imelo 18 bolnikov v izhodišču insuficienco pankreasa

(opredeljeno kot fekalna elastaza-1 < 200 µg/g) s povprečnimi (SD) vrednostmi fekalne elastaze-1 v izhodišču oziroma 24. tednu 25,5 µg/g (27,6) oziroma 253,6 µg/g (128,3) (povprečna [SD] absolutna sprememba 228,41 µg/g [128,3]). Rezultati so se ujemali v kohortah 12 mesecev do manj kot 24 mesecev, 6 mesecev do manj kot 12 mesecev in 4 mesece do manj kot 6 mesecev.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Kalydeco za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri cistični fibrozi (glejte poglavje 4.2 za informacije o uporabi pri otrocih).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika ivakaftorja pri zdravih odraslih prostovoljcih in bolnikih s CF je podobna.

Po peroralni aplikaciji enega samega 150-miligramskega odmerka zdravim prostovoljcem po obroku je bilo povprečje (\pm SD) za AUC in C_{max} 10.600 (5.260) ng*h/ml oziroma 768 (233) ng/ml. Po odmerjanju vsakih 12 ur so plazemske koncentracije ivakaftorja dosegle stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 5 dneh, pri tem je bilo akumulacijsko razmerje od 2,2 do 2,9.

Absorpcija

Po večkratnih aplikacijah peroralnega odmerka ivakaftorja se je izpostavljenost ivakaftorju na splošno zvečala z odmerkom od 25 mg vsakih 12 ur do 450 mg vsakih 12 ur. Ko so ga dajali skupaj z obrokom, ki je vseboval maščobe, se je izpostavljenost ivakaftorju zvečala približno 2,5- do 4-krat. Zato je treba ivakaftor jemati skupaj s hrano, ki vsebuje maščobe. Mediana (razpon) t_{max} je približno 4,0 (3,0; 6,0) ur pri polnem želodcu.

Zrnca ivakaftorja (vrečke z 2×75 mg) so imela podobno biološko uporabnost kot 150-miligramske tablete, ko so jih z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe, dajali zdravim odraslim preiskovancem. Geometrično povprečje razmerja najmanjših kvadratov (90 % IZ) za zrnca v primerjavi s tabletami je bilo 0,951 (0,839; 1,08) za $AUC_{0-\infty}$ in 0,918 (0,750; 1,12) za C_{max} . Učinek hrane na absorpcijo ivakaftorja je podoben pri obeh farmacevtskih oblikah, t.j. tabletah in zrnkih.

Porazdelitev

Približno 99 % ivakaftorja se veže na plazemske beljakovine, predvsem na alfa 1-kisli glikoprotein in albumin. Ivakaftor se ne veže na humane rdeče krvničke. Po peroralni aplikaciji 150 mg ivakaftorja vsakih 12 ur 7 dni dolgo zdravim prostovoljcem po obroku hrane je bilo povprečje (\pm SD) navideznega porazdelitvenega volumna 353 l (122).

Biotransformacija

Ivakaftor se pri ljudeh izdatno presnavlja. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da ivakaftor presnavlja predvsem CYP3A. Dva poglavitna presnovka ivakaftorja pri ljudeh sta M1 in M6. M1 ima približno šestino jakosti ivakaftorja in se šteje kot farmakološko aktiven. M6 ima manj kot eno petdesetinko jakosti ivakaftorja in ne velja za farmakološko aktivnega.

Učinek heterozigotnega genotipa CYP3A4*22 na izpostavljenost tezakaftorju, ivakaftorju in eleksakaftorju se sklada z učinkom sočasnega dajanja šibkega zaviralca CYP3A4, ki ni klinično pomemben. Ocenjuje se, da prilagajanje odmerka tezakaftorja, ivakaftorja ali eleksakaftorja ni potrebno. Pričakuje se, da bo učinek pri bolnikih s homozigotnim genotipom CYP3A4*22 močnejši. Vendar za take bolnike podatki niso na voljo.

Izločanje

Po peroralni uporabi pri zdravih prostovoljcih se je večina ivakaftorja (87,8 %) po presnovni pretvorbi odstranila iz telesa z blatom. Poglavitna presnovka M1 in M6 sta predstavljala približno 65 % celotnega odstranjenega odmerka, od tega 22 % kot M1 in 43 % kot M6. Ivakaftor kot nespremenjena izhodna snov se je izločal v urinu v zanemarljivih količinah. Navidezni končni razpolovni čas je bil po enkratnem odmerku na poln želodec približno 12 ur. Navidezni očistek (CL/F) ivakaftorja je bil pri zdravih preiskovancih in bolnikih s CF podoben. Povprečje (\pm SD) CL/F za enkratni 150-miligramski odmerek je bilo pri zdravih preiskovancih 17,3 (8,4) l/h.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ivakaftorja je na splošno linearna, kar se tiče časa ali odmerka med 25 mg in 250 mg.

Posebne populacije

Okvara jeter

Po enkratnem odmerku 150 mg ivakaftorja so odrasli bolniki z zmerno zmanjšano funkcijo jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, rezultat 7 do 9) imeli podobno C_{max} ivakaftorja (povprečje [\pm SD] 735 [331] ng/ml), a približno dvakrat večjo AUC_{0-g} ivakaftorja (povprečje [\pm SD] 16.800 [6.140] ng*h/ml) kot zdravi preiskovanci z enakimi demografskimi podatki. Simulacije napovedovanja izpostavljenosti ivakaftorju v stanju dinamičnega ravnovesja so pokazale, da bi z zmanjšanjem odmerjanja s 150 mg na 12 ur na 150 mg enkrat na dan imeli odrasli bolniki z zmerno okvaro jeter primerljive vrednosti C_{min} v stanju dinamičnega ravnovesja kot tiste, ki jih dobimo z odmerkom 150 mg na 12 ur pri odraslih bolnikih brez okvare jeter. Na podlagi teh rezultatov pri bolnikih z zmerno okvaro jeter se priporoča spremenjeno shemo monoterapije z zdravilom Kalydeco (glejte poglavje 4.2).

Vpliva težke okvare jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, rezultat 10 do 15) na farmakokinetiko ivakaftorja niso raziskovali. Ni znano, kako veliko je zvečanje izpostavljenosti pri teh bolnikih, vendar pričakujemo, da je večje kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Uporaba zdravila Kalydeco pri bolnikih s težko okvaro jeter zato ni priporočljiva, razen če pričakovana korist odtehta tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Prilagajanje odmerkov pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno.

Okvara ledvic

Farmakokinetičnih študij z ivakaftorjem pri bolnikih z okvarami ledvic niso opravili. V farmakokinetični študiji na ljudeh je bilo odstranjevanje ivakaftorja in njegovih presnovkov iz telesa z urinom minimalno (v urinu so prestregli samo 6,6 % celotne radioaktivnosti). V obliki nespremenjene izhodne snovi se je ivakaftor izločal v urinu v zanemarljivi količini (manj kot 0,01 % po enkratnem peroralnem odmerku 500 mg).

Pri blagi in zmerni okvari ledvic se prilagajanje odmerkov ne priporoča. Priporočljiva pa je previdnost, kadar se daje ivakaftor bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj ali enako 30 ml/min) ali s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Rasa

Rasa nima klinično pomembnega učinka na FK ivakaftorja pri belcih (n = 379) in bolnikih drugih ras (n = 29) na podlagi populacijske FK analize.

Spol

Farmakokinetični parametri ivakaftorja so podobni pri moških in ženskah.

Starejši bolniki

V klinične študije monoterapije z ivakaftorjem ni bilo vključenih dovolj bolnikov, starih 65 let ali več, da bi ugotovili, ali so farmakokinetični parametri podobni tistim pri mlajših odraslih ali ne.

Pediatrična populacija

Napovedana izpostavljenost ivakaftorju, ki temelji na ugotovljenih koncentracijah ivakaftorja v študijah 2. in 3. faze s populacijsko farmakokinetično (FK) analizo, je prikazana po starostnih skupinah v preglednici 8.

Preglednica 8: Povprečna (SD) izpostavljenost ivakaftorju po starostnih skupinah

Starostna skupina	Odmerek	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
4 mesece do manj kot 6 mesecev (≥ 5 kg)	25 mg na 12 ur	371 (183)	6.480 (2.520)
6 mesecev do manj kot 12 mesecev (5 kg do < 7 kg) *	25 mg na 12 ur	336	5.410
6 mesecev do manj kot 12 mesecev (7 kg do < 14 kg)	50 mg na 12 ur	508 (252)	9.140 (4.200)
12 mesecev do manj kot 24 mesecev (7 kg do < 14 kg)	50 mg na 12 ur	440 (212)	9.050 (3.050)
12 mesecev do manj kot 24 mesecev (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg na 12 ur	451 (125)	9.600 (1.800)
2 do 5 let stari otroci (< 14 kg)	50 mg na 12 ur	577 (317)	10.500 (4.260)
2 do 5 let stari otroci (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg na 12 ur	629 (296)	11.300 (3.820)
6 do 11 let stari otroci [†] (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg na 12 ur	641 (329)	10.760 (4.470)
6 do 11 let stari otroci [†] (≥ 25 kg)	150 mg na 12 ur	958 (546)	15.300 (7.340)
12 do 17 let stari mladostniki	150 mg na 12 ur	564 (242)	9.240 (3.420)
Odrasli (stari ≥ 18 let)	150 mg na 12 ur	701 (317)	10.700 (4.100)

* Vrednosti na podlagi podatkov enega samega bolnika; o standardni deviaciji niso poročali.

[†] Izpostavljenosti pri 6 do 11 let starih otrocih so napovedi na podlagi simulacij iz populacijskega FK modela z uporabo podatkov, dobljenih pri tej starostni skupini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Nosečnost in plodnost

Ivakaftor je bil povezan z rahlim zmanjšanjem mase semenskih mešičkov, zmanjšanjem indeksa celotne plodnosti in števila brejosti pri samicah, ki so se sparile z zdravljenimi samci, in značilnim zmanjšanjem števila rumenih telesc in ugnedritvenih mest s posledičnim zmanjšanjem povprečne velikosti gnezda in povprečnega števila za življenje sposobnih zarodkov na gnezdo pri zdravljenih samicah. Raven brez ugotovljenih neželenih učinkov (No Observed Adverse Effect Level–NOAEL) za rezultate plodnosti je dala raven izpostavljenosti, ki je približno štirikratnik sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem odraslim ljudem v največjem priporočenem odmerku za ljudi (maximum recommended human dose-MRHD). Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prehod ivakaftorja skozi posteljico.

Obporodni in poporodni razvoj

Ivakaftor je zmanjšal indeksa preživetja in laktacije in povzročil zmanjšanje telesne mase mladičkov. NOAEL za sposobnost za življenje in rast potomstva je dala raven izpostavljenosti, ki je približno trikratnik sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem odraslim ljudem v MHRD.

Študije na juvenilnih živalih

Pri mladih podganah, ki so od 7. do 35. dneva po rojstvu prejemale odmerke ivakaftorja pri ravneh izpostavljenosti ivakaftorju, ki so bile 0,22-kratnik MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, ko so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem, so opazili katarakto. Tega niso opazili pri plodovih podganjih samic, ki so ivakaftor prejemale na 7. do 17. dan gestacije, pri podganjih mladičih, izpostavljenim ivakaftorju preko mleka, zaužitega do 20. dneva po rojstvu, pri 7 tednov starih podganah niti pri 3,5 do 5 mesecev starih psih, ki so jim dajali ivakaftor. Možni pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koloidni brezvodni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza acetat sukcinat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
manitol
sukraloza
natrijev lavrilsulfat (E487)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po pripravi mešanice je mešanica stabilna eno uro.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečica iz biaksialno usmerjenega polietilen tereftalata/polietilena/folije/polietilena (BOPET/PE/folija/PE).

Velikost pakiranja je 56 vrečic (pakiranje vsebuje 4 posamezne pretisne zgibanke s po 14 vrečicami na zgibanko).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. julij 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 28. april 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Združeno kraljestvo (Severna Irska)

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Dolgoročna študija učinkovitosti za primerjavo napredovanja bolezni pri otrocih s CF, ki imajo določeno mutacijo spreminjanja prehodnosti CFTR in bodo v času uvedbe zdravljenja z zdravilom Kalydeco stari 2 do 5 let, z napredovanjem bolezni pri skladni kohorti otrok primerljive starosti s CF, ki se niso nikoli zdravili z zdravilom Kalydeco.	Vmesna analiza 1: december 2017 Vmesna analiza 2: december 2019 Vmesna analiza 3: december 2021 Končno poročilo: december 2023

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE – PAKIRANJE S 56 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodilo za uporabo

Jemljite zdravilo z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 150 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT – PAKIRANJE S 56 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 150 mg tablete
ivacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNO ZGIBANKO – PAKIRANJE Z 28 TABLETAMI****1. IME ZDRAVILA**

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete
ivacaforum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodilo za uporabo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.

Jemljite zdravilo z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite.

Zaprete tako, da vstavite spodnji jeziček.

Odprite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 150 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PRETISNA ZGIBANKA – PAKIRANJE Z 28 TABLETAMI****1. IME ZDRAVILA**

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodilo za uporabo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.

Jemljite zdravilo z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI – PAKIRANJE Z 28 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 150 mg tablete
ivacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNO ZGIBANKO – PAKIRANJE Z 28 TABLETAMI****1. IME ZDRAVILA**

Kalydeco 75 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodilo za uporabo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.

Jemljite zdravilo z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite.

Zaprete tako, da vstavite spodnji jeziček.

Odprite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 75 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PRETISNA ZGIBANKA – PAKIRANJE Z 28 TABLETAMI****1. IME ZDRAVILA**

Kalydeco 75 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodilo za uporabo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.

Jemljite zdravilo z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI – PAKIRANJE Z 28 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 75 mg tablete
ivacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodilo za uporabo

Jemljite z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 150 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VREČICE****1. IME ZDRAVILA**

Kalydeco 25 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena vrečica zrnca vsebuje 25 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

56 vrečic

4 posamezne pretisne zgibanke s po 14 vrečicami na zgibanko.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za uporabo

Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine, ki je pri sobni ali nižji temperaturi, in jo je treba zaužiti do konca.

Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Tu privzdignite in odprite

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 25 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**PRETISNA ZGIBANKA ZA VREČICE****1. IME ZDRAVILA**

Kalydeco 25 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena vrečica vsebuje 25 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

14 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za uporabo

Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine, ki je pri sobni ali nižji temperaturi, in jo je treba zaužiti do konca.

Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Porabite vse odmerke za 7 dni, preden odprete novo zgibanko.

zjutraj

zvečer

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kalydeco 25 mg zrnca
ivacaftorum
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena vrečica zrnca vsebuje 50 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

56 vrečic

4 posamezne pretisne zgibanke s po 14 vrečicami na zgibanko.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za uporabo

Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine, ki je pri sobni ali nižji temperaturi, in jo je treba zaužiti do konca.

Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Tu privzdignite in odprite

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 50 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**PRETISNA ZGIBANKA ZA VREČICE****1. IME ZDRAVILA**

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena vrečica vsebuje 50 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

14 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za uporabo

Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine, ki je pri sobni ali nižji temperaturi, in jo je treba zaužiti do konca.

Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Porabite vse odmerke za 7 dni, preden odprete novo zgibanko.

zjutraj

zvečer

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kalydeco 50 mg zrnca
ivacaftorum
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VREČICE****1. IME ZDRAVILA**

Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena vrečica zrnca vsebuje 75 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

56 vrečic

4 posamezne pretisne zgibanke s po 14 vrečicami na zgibanko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za uporabo

Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine, ki je pri sobni ali nižji temperaturi, in jo je treba zaužiti do konca.

Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Tu privzdignite in odprite

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 75 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

PRETISNA ZGIBANKA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena vrečica vsebuje 75 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

14 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Navodila za uporabo

Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine, ki je pri sobni ali nižji temperaturi, in jo je treba zaužiti do konca.

Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Porabite vse odmerke za 7 dni, preden odprete novo zgibanko.

zjutraj

zvečer

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/782/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kalydeco 75 mg zrnca
ivacaftorum
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kalydeco 75 mg filmsko obložene tablete Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete ivakaftor (ivacaftorum)

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kalydeco in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kalydeco
3. Kako jemati zdravilo Kalydeco
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kalydeco
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kalydeco in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kalydeco vsebuje učinkovino ivakaftor. Ivakaftor deluje na ravni ojačevalca regulatorja transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), beljakovine, ki oblikuje kanalček pri površini celice, ki omogoča gibanje delcev, na primer klorida, v celico in iz nje. Zaradi mutacij v genu *CFTR* (glejte v nadaljevanju) se pri bolnikih s cistično fibrozo (CF) gibanje klorida zmanjša. Ivakaftor pomaga nekaterim nenormalnim beljakovinam CFTR, da se pogosteje odpirajo, s čimer se izboljša gibanje klorida v celico in iz nje.

Tablete Kalydeco so indicirane:

- kot monoterapija (zdravljenje z enim zdravilom) za bolnike, stare 6 let ali več in s telesno maso 25 kg ali več, s cistično fibrozo (CF), ki imajo mutacijo *R117H* v genu *CFTR* ali eno od naslednjih mutacij spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane v genu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R*;
- v kombinaciji s tabletami tezakaftorja/ivakaftorja za bolnike, stare 6 let ali več, s CF, ki imajo dve mutaciji *F508del* v genu *CFTR* (homozigotni za mutacijo *F508del*), ali ki imajo mutacijo *F508del* in določene druge mutacije, ki povzročijo zmanjšano količino in/ali delovanje beljakovine CFTR (heterozigotni za mutacijo *F508del* z mutacijo z rezidualno funkcijo (RF)). Če so vam predpisali zdravilo Kalydeco za jemanje s tezakaftorjem/ivakaftorjem, preberite navodilo za uporabo zadnjega omenjenega. Vsebujejo pomembne informacije o tem, kako se jemljeta ti dve zdravili;
- v kombinaciji s tabletami ivakaftorja, tezakaftorja in eleksakaftorja za bolnike, stare 6 let ali več, ki imajo CF, z vsaj eno mutacijo *F508del* v genu *CFTR*. Če so vam predpisali zdravilo Kalydeco za jemanje skupaj z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, preberite navodilo za uporabo zadnjega omenjenega. Navodilo vsebuje pomembne informacije o tem, kako morate jemati ti dve zdravili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kalydeco

Ne jemljite zdravila Kalydeco

- če ste alergični na ivakaftor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred jemanjem zdravila Kalydeco se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

- Posvetujte se z zdravnikom, če imate ali ste kdaj prej imeli težave z jetri. Mogoče vam bo moral zdravnik prilagoditi odmere.
- Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravilo Kalydeco (bodisi samo bodisi v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem), so opazili zvišane jetrne encime v krvi. Takoj povejte svojemu zdravniku, če imate katerega od teh simptomov, ki utegnejo biti znak težav z jetri:
 - bolečina ali nelagodje v zgornjem desnem predelu trebuha,
 - porumenelost kože ali beločnice,
 - izguba teka,
 - slabost ali bruhanje,
 - temen urin.

Zdravnik bo pred in med zdravljenjem naredil nekaj krvnih preiskav, da bo preveril delovanje vaših jeter, posebno v prvem letu zdravljenja in posebno, če so preiskave krvi pri vas kdaj prej pokazale visoke jetrne encime.

- Posvetujte se z zdravnikom, če imate ali ste kdaj prej imeli težave z ledvicami.
- Zdravilo Kalydeco (samo ali v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) se ne priporoča, če ste imeli presaditev organa.
- Posvetujte se z zdravnikom, če uporabljate hormonsko kontracepcijo – na primer ženske, ki uporabljajo kontracepcijske tabletko. To lahko pomeni, da obstaja večja verjetnost, da se vam bo med jemanjem zdravila Kalydeco v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem pojavil izpuščaj.
- Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Kalydeco (bodisi samim bodisi v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem), so opazili nenormalnost očesne leče (katarakta) brez vpliva na vid. Zdravnik bo pred zdravljenjem z ivakaftorjem in med njim mogoče opravil nekatere preiskave oči.
- Zdravilo Kalydeco (samo ali v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem) se sme uporabljati samo, če imate v genu *CFTR* eno od mutacij, ki so navedene v poglavju 1 (Kaj je zdravilo Kalydeco in za kaj ga uporabljamo).

Otroci in mladostniki

Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 4 mesecev, ker ni znano, ali je ivakaftor pri teh otrocih varen in učinkovit.

Ne dajajte tega zdravila v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem otrokom, mlajšim od 6 let, ali v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem otrokom, mlajšim od 6 let, ker ni znano, ali je pri njih varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Kalydeco

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na to, kako zdravilo

Kalydeco deluje, ali zvečajo verjetnost neželenih učinkov. Še posebno povejte zdravniku, ali jemljete katero od spodaj navedenih zdravil. Zdravnik se bo mogoče odločil, da vam bo prilagodil odmerek ali da potrebujete dodatne kontrolne preglede.

- **protiglivična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb). Vključujejo flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol in vorikonazol;
- **antibiotiki** (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb). Vključujejo klaritromicin, eritromicin, rifabutin, rifampicin in telitromicin;
- **zdravila proti epilepsiji** (uporabljajo se za zdravljenje epileptičnih napadov ali konvulzij). Vključujejo karbamazepin, fenobarbital in fenitoin;
- **zdravila rastlinskega izvora**. Vključujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*);
- **imunosupresivi** (uporabljajo se po presaditvi organov). Vključujejo ciklosporin, everolimus, sirolimus in takrolimus;
- **srčni glikozidi** (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih bolezni srca). Vključujejo digoksin;
- **antikoagulanti** (uporabljajo se za preprečevanje krvnih strdkov). Vključujejo varfarin;
- **zdravila za sladkorno bolezen**. Vključujejo glimepirid in glipizid;
- **zdravila za zniževanje krvnega tlaka**. Vključujejo verapamil.

Zdravilo Kalydeco skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Kalydeco se izogibajte hrani in pijači, ki vsebujeta grenivke, ker bi lahko zvečali neželene učinke zdravila Kalydeco, tako da bi zvečali količino ivakaftorja v vašem telesu.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Če je mogoče, se je uporabi zdravila Kalydeco med nosečnostjo morda bolje izogniti, zdravnik pa vam bo pomagal pri odločitvi, kaj je najboljše za vas in vašega otroka.

Ni znano, ali se ivakaftor izloča v materino mleko. Če nameravate dojiti, prosite zdravnika za nasvet, preden začnete jemati zdravilo Kalydeco. Zdravnik se bo odločil, ali vam bo priporočil, da prenehate dojiti ali da se prenehate zdraviti z ivakaftorjem. Pri tem bo zdravnik pretehtal prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Kalydeco lahko povzroči omotico. Če ste omotični, ne vozite, ne kolesarite in ne uporabljajte strojev.

Zdravilo Kalydeco vsebuje laktozo in natrij.

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Kalydeco vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Kalydeco

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Vaš zdravnik bo določil, katero zdravilo in kateri odmerek sta prava za vas.

Priporočila za odmerjanje zdravila Kalydeco kaže preglednica 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje

	Zjutraj	Zvečer
Zdravilo Kalydeco v monoterapiji		
6 let ali več, ≥ 25 kg	ena 150 mg tableta zdravila Kalydeco	ena 150 mg tableta zdravila Kalydeco
Zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem		
6 let do manj kot 12 let, < 30 kg	ena tableta 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja	ena 75 mg tableta zdravila Kalydeco
6 let do manj kot 12 let, ≥ 30 kg	ena tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja	ena 150 mg tableta zdravila Kalydeco
12 let ali več	ena tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja	ena 150 mg tableta zdravila Kalydeco
Zdravilo Kalydeco v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem		
6 let do manj kot 12 let, < 30 kg	dve tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja	ena 75 mg tableta zdravila Kalydeco
6 let do manj kot 12 let, ≥ 30 kg	dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena 150 mg tableta zdravila Kalydeco
12 let ali več	dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena 150 mg tableta zdravila Kalydeco

Jutranji in večerni odmerek vzemite približno 12 ur narazen s hrano, ki vsebuje maščobe.

Še naprej morate jemati vsa druga zdravila, ki jih jemljete, razen če vam zdravnik naroči, da prenehajte jemati katero od zdravil.

Če imate težave z delovanjem jeter, bodisi zmerne ali hude, vam bo zdravnik mogoče moral zmanjšati odmerek vaših tablet, ker vaša jetra ne bodo očistila zdravila tako hitro kot pri ljudeh z normalnim delovanjem jeter.

To zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo.

Tableto pogoltnite celo. Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite. Tablete zdravila Kalydeco jemljite s hrano, ki vsebuje maščobe.

Obroki ali prigrizki, ki vsebujejo maščobe, vključujejo tiste, ki so pripravljene z maslom ali olji, in tiste, ki vsebujejo jajca. Druge vrste hrane, ki vsebujejo maščobe, so:

- sir, neposneto mleko, mlečni izdelki iz neposnetega mleka, jogurt, čokolada
- meso, mastne ribe
- avokado, humus, izdelki iz soje (tofu)
- oreščki, prehranske ploščice z vsebnostjo maščob in pijače, ki vsebujejo maščobe.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kalydeco, kot bi smeli

Mogoče boste dobili neželene učinke, vključno s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 4 v nadaljevanju. Če jih boste dobili, se obrnite za nasvet na zdravnika ali farmacevta. Če je le mogoče, imejte zdravilo in to navodilo s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Kalydeco

Vzemite izpuščeni odmerek, če je preteklo manj kot 6 ur od takrat, ko ste izpustili odmerek. Drugače počakajte na naslednji načrtovani odmerek, kot bi tudi normalno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Kalydeco

Jemljite zdravilo Kalydeco, dokler vam to priporoča zdravnik. Ne prenehajte ga jemati, dokler vam tega ne svetuje zdravnik. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Bolečine v želodcu (trebuhu) in zvišani jetrni encimi v krvi.

Možni znaki težav z jetri

Zvišani jetrni encimi v krvi so pri bolnikih s CF pogosti, o njih so poročali tudi pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco samo ali v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, so pri ljudeh s hudo boleznijo jeter poročali o okvari jeter in poslabšanju funkcije jeter. Poslabšanje funkcije jeter je lahko resno in lahko zahteva presaditev.

Znaki težav z jetri so lahko:

- bolečina ali nelagodje v zgornjem desnem predelu trebuha
- porumenitev kože ali beločnic
- izguba teka
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- temen urin

Nemudoma povejte zdravniku, če imate kakega od teh simptomov.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba zgornjih dihal (prehlad), vključno z vnetim žrelom in zamašenim nosom
- glavobol
- omotica
- driska
- bolečina v želodcu ali trebuhu
- sprememba vrste bakterij v sluzi
- zvišani jetrni encimi (znak obremenitve jeter)
- izpuščaj

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izcedek iz nosu
- bolečine v ušesih, nelagodje v ušesih
- zvenenje v ušesih
- rdečica v ušesu
- bolezen notranjega ušesa (občutek omotičnosti ali vrtoglavice)
- težave z obnosnimi votlinami (kongestija sinusov)
- rdečica v žrelu
- zatrdlina v dojki
- občutek slabosti (navzea)
- gripa

- znižan krvni sladkor (hipoglikemija)
- nenormalno dihanje (kratka sapa ali oteženo dihanje)
- vetrovi (flatulenca)
- mozolji (akne)
- srbeča koža
- zvišana kreatin fosfokinaza (znak razgradnje mišic), ki jo vidimo pri krvnih preiskavah

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zamašitev ušes
- vnetje dojk
- zvečanje prsi pri moških
- spremembe prsne bradavice ali bolečina v njej
- sopenje
- zvišanja krvnega tlaka

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki, ki jih vidimo pri otrocih in mladostnikih, so podobni tistim, ki jih opazujemo pri odraslih. Vendar pa zvišane jetrne encime v krvi pogosteje vidimo pri majhnih otrocih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kalydeco

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu in nalepki plastenke poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kalydeco

Učinkovina je ivakaftor.

Kalydeco 75 mg filmsko obložene tablete

Ena 75 mg filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg ivakaftorja.

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete

Ena 150 mg filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

Druge sestavine zdravila so:

- Sredica tablete: mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, hipromeloza acetat sukcinat, premrežen natrijev karmelozat, natrijev lavrilsulfat (E487), koloidni brezvodni silicijev dioksid in magnezijev stearat.
- Obloga: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol (PEG 3350), smukec, indigotin (E132) in karnauba vosek.
- Tiskarsko črnilo: šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520) in koncentrirana raztopina amoniaka.

Glejte konec poglavja 2 – Zdravilo Kalydeco vsebuje laktozo in natrij.

Izgled zdravila Kalydeco in vsebina pakiranja

Kalydeco 75 mg filmsko obložene tablete so svetlo modre, oblikovane kot kapsule, velike 12,7 mm × 6,8 mm, z natisnjanim napisom “V 75” s črnim črnilom na eni strani in brez napisa na drugi.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

- pretisna zgibanka, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete so svetlo modre, oblikovane kot kapsule, velike 16,5 mm × 8,4 mm, z natisnjanim napisom “V 150” s črnim črnilom na eni strani in brez napisa na drugi.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

- pretisna zgibanka, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet,
- pretisni omot, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet,
- platenka, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irska
Tel.: +44353 (0)1 761 7299

Proizvajalec

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Združeno kraljestvo (Severna Irska)

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Puh:

+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη

Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals

(Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

Kalydeco 25 mg zrnca v vrečici

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici

Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici

ivakaftor (ivacaftorum)

Preden bo vaš otrok začel jemati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne otrokovim.
- Če opazite pri otroku kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kalydeco in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Kalydeco
3. Kako jemati zdravilo Kalydeco
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kalydeco
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kalydeco in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kalydeco vsebuje učinkovino ivakaftor. Ivakaftor deluje na ravni ojačevalca regulatorja transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), beljakovine, ki oblikuje kanalček pri površini celice, ki omogoča gibanje delcev, na primer klorida, v celico in iz nje. Zaradi mutacij v genu *CFTR* (glejte v nadaljevanju) se pri bolnikih s cistično fibrozo (CF) gibanje klorida zmanjša. Ivakaftor pomaga nekaterim nenormalnim beljakovinam CFTR, da se pogosteje odpirajo, s čimer se izboljša gibanje klorida v celico in iz nje.

Zrnca Kalydeco so namenjena zdravljenju dojenčkov in otrok, starih 4 mesece ali starejših, s telesno maso 5 kg do manj kot 25 kg, s cistično fibrozo (CF), ki imajo mutacijo *R117H* v genu *CFTR* ali eno od naslednjih mutacij spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane v genu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R*.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Kalydeco

Ne uporabite zdravila Kalydeco

- če je vaš otrok alergičen na ivakaftor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z otrokovim zdravnikom, preden bo dobil zdravilo Kalydeco.

- Če ima vaš otrok težave z jetri ali jih je imel kdaj prej, se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Mogoče bo moral otrokov zdravnik vašemu otroku prilagoditi odmere.
- Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravilo Kalydeco, so opazili zvišane jetrne encime v krvi. Takoj povejte otrokovemu zdravniku, če ima vaš otrok katerega od teh simptomov, ki utegnejo biti znak težav z jetri:
 - bolečina ali nelagodje v zgornjem desnem predelu trebuha,
 - porumenelost kože ali beločnice,
 - izguba teka,
 - slabost ali bruhanje,
 - temen urin.

Otrokov zdravnik bo pred in med zdravljenjem naredil nekaj krvnih preiskav da bo preveril delovanje otrokovih jeter, posebno v prvem letu zdravljenja in posebno, če so krvne preiskave v preteklosti pokazale visoke jetrne encime.

- Posvetujte se z otrokovim zdravnikom, če so vam povedali, da vaš otrok ima ali je kdaj prej imel težave z ledvicami.
- Zdravilo Kalydeco se ne priporoča bolnikom, ki so imeli presaditev organa.
- Pri nekaterih otrocih in mladostnikih so med zdravljenjem opazili nenormalnost očesne leče (katarakta) brez vpliva na vid. Otrokov zdravnik bo pred zdravljenjem z ivakaftorjem in med njim mogoče opravil nekatere preiskave oči.

Otroci

Ne dajajte tega zdravila otrokom, mlajšim od 4 mesece, ker ni znano, ali je ivakaftor pri teh otrocih varen in učinkovit.

Druga zdravila in zdravilo Kalydeco

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok uporablja, je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na to, kako zdravilo Kalydeco deluje, ali zvečajo verjetnost neželenih učinkov. Še posebno povejte otrokovemu zdravniku, če otrok jemlje katero od spodaj navedenih zdravil. Otrokov zdravnik se bo mogoče odločil, da bo otroku prilagodil odmerek ali da otrok potrebuje dodatne kontrolne preglede.

- **protiglivična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb). Vključujejo flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol in vorikonazol;
- **antibiotiki** (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb). Vključujejo klaritromicin, eritromicin, rifabutin, rifampicin in telitromicin;
- **zdravila proti epilepsiji** (uporabljajo se za zdravljenje epileptičnih napadov ali konvulzij). Vključujejo karbamazepin, fenobarbital in fenitoin;
- **zdravila rastlinskega izvora**. Vključujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*);
- **imunosupresivi** (uporabljajo se po presaditvi organov). Vključujejo ciklosporin, everolimus in sirolimus in takrolimus;
- **srčni glikozidi** (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih bolezni srca). Vključujejo digoksin;
- **antikoagulanti** (uporabljajo se za preprečevanje krvnih strdkov). Vključujejo varfarin;
- **zdravila za sladkorno bolezen**. Vključujejo glimepirid in glipizid;
- **zdravila za zniževanje krvnega tlaka**. Vključujejo verapamil.

Zdravilo Kalydeco skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Kalydeco ne dajajte otroku hrane ali pijače, ki vsebuje grenivke, ker bi lahko zvečali neželene učinke zdravila Kalydeco, tako da bi zvečali količino ivakaforja v otrokovem telesu.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Kalydeco lahko otrok postane omotičen. Če otrok postane omotičen, je priporočljivo, da se ne vozi s kolesom in da se ne ukvarja s kakršnokoli aktivnostjo, za katero mora biti popolnoma zbran.

Zdravilo Kalydeco vsebuje laktozo in natrij.

Če vam je otrokov zdravnik povedal, da ima vaš otrok intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Zdravilo Kalydeco vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Kalydeco

Pri dajanju tega zdravila svojemu otroku natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Otrokov zdravnik bo določil pravilen odmerek za vašega otroka. Vaš otrok mora še naprej jemati vsa druga zdravila, razen če mu/ji otrokov zdravnik naroči, naj preneha jemati katero od zdravil.

Priporočila za odmerjanje zdravila Kalydeco so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje za otroke, stare 4 mesece ali več

Starost	Telesna masa	Odmerek	Skupni dnevni odmerek
4 mesece do manj kot 6 mesecev	5 kg ali več	ena 25-miligramska vrečica zrnč zdravila Kalydeco peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	50 mg
6 mesecev ali več	5 kg do manj kot 7 kg	ena 25-miligramska vrečica zrnč zdravila Kalydeco peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	50 mg
	7 kg do manj kot 14 kg	ena 50-miligramska vrečica zrnč zdravila Kalydeco peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	100 mg
	14 kg do manj kot 25 kg	ena 75-miligramska vrečica zrnč zdravila Kalydeco peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	150 mg
	25 kg ali več	Upoštevajte Navodilo za uporabo tablet Kalydeco.	

Če ima vaš otrok težave z delovanjem jeter, bo otrokov zdravnik mogoče moral zmanjšati odmerek zdravila Kalydeco, ker jetra vašega otroka ne čistijo zdravila iz krvi tako hitro kot pri otrocih, ki imajo normalno delovanje jeter.

- **Zmerne težave z jetri pri otrocih, starih 6 mesecev ali več:** odmerek lahko zmanjšamo na polovico odmerka, ki je naveden v zgornji preglednici, to je na eno vrečico enkrat na dan.
- **Hude težave z jetri pri otrocih, starih 6 mesecev ali več:** uporaba se ne priporoča, vendar bo otrokov zdravnik odločil, ali je primerno, da vaš otrok uporablja to zdravilo. V tem primeru je treba odmerek (ki je naveden v zgornji preglednici) zmanjšati na eno vrečico vsak drugi dan.
- **Težave z jetri pri otrocih, starih 4 mesece do 6 mesecev:** uporaba se ne priporoča, vendar bo otrokov zdravnik odločil, ali je primerno, da vaš otrok uporablja to zdravilo, in kakšen odmerek mora vaš otrok jemati.

Zdravilo Kalydeco je namenjeno za peroralno uporabo.

Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo.

Dajanje zdravila Kalydeco otroku:

- Primitve vrečico z zrci s prekinjeno črto na vrhu.
- Vrečico nežno stresite, da se vsebina usede na dno vrečice.
- Pretrgajte ali prerežite vrečico po prekinjeni črti.
- Zmešajte vso vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine. Hrana ali tekočina mora biti segreta na sobno temperaturo ali manj. Primeri za starost primerne mehke hrane ali tekočine so sadna ali zelenjavna kaša, jogurti, jabolčni sok, voda, mleko, materino mleko, adaptirano mleko za dojenčke ali sok.
- Ko je mešanica pripravljena, jo naj otrok takoj zaužije. Če to ni možno, mu jo dajte znotraj ene ure po pripravi mešanice. Zagotovite, da bo otrok mešanico zaužil v celoti in takoj.
- Tik pred odmerjanjem ali tik po njem naj otrok dobi masten obrok ali prigrizek (nekaj primerov je navedenih v nadaljevanju).

Obroki ali prigrizki, ki vsebujejo maščobe, vključujejo tiste, ki so pripravljene z maslom ali olji, in tiste, ki vsebujejo jajca. Druge vrste hrane, ki vsebujejo maščobe, so:

- sir, neposneto mleko, mlečni izdelki iz neposnetega mleka, jogurt, materino mleko, adaptirano mleko za dojenčke, čokolada
- meso, mastne ribe
- avokado, humus, izdelki iz soje (tofu)
- oreščki, prehranske ploščice z vsebnostjo maščob in pijače, ki vsebujejo maščobe.

Če je vaš otrok vzel večji odmerek zdravila Kalydeco, kot bi smel

Mogoče bo vaš otrok dobil neželene učinke, vključno s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 4 v nadaljevanju. Če jih bo dobil, se obrnite za nasvet na otrokovega zdravnika ali farmacevta. Če je le mogoče, imejte otrokovo zdravilo in to navodilo s seboj.

Če ste pozabili otroku dati zdravilo Kalydeco

Otroku dajte izpuščeni odmerek, če je preteklo manj kot 6 ur od takrat, ko ste izpustili otrokov odmerek. Drugače počakajte na naslednji načrtovani otrokov odmerek, kot bi tudi normalno. Ne dajte otroku dvojnega odmerka, če ste mu pozabili dati prejšnji odmerek.

Če ste otroku prenehali dajati zdravilo Kalydeco

Otroku dajajte zdravilo Kalydeco, dokler to priporoča otrokov zdravnik. Ne prenehajte mu ga dajati, dokler vam tega ne svetuje otrokov zdravnik. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Bolečine v želodcu (trebuhu) in zvišani jetrni encimi v krvi.

Možni znaki težav z jetri

Zvišani jetrni encimi v krvi so pri bolnikih s CF pogosti. Znaki težav z jetri so lahko:

- bolečina ali nelagodje v zgornjem desnem predelu trebuha
- porumenitev kože ali beločnic
- izguba teka
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- temen urin

Nemudoma povejte otrokovemu zdravniku, če otrok dobi katerega od teh simptomov.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba zgornjih dihal (prehlad), vključno z vnetim žrelom in zamašenim nosom
- glavobol
- omotica
- driska
- bolečine v želodcu oziroma trebuhu
- sprememba vrste bakterij v sluzi
- zvišani jetrni encimi (znak obremenitve jeter)
- izpuščaj

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izcedek iz nosu
- bolečine v ušesih, nelagodje v ušesih
- zvenenje v ušesih
- rdečica v ušesu
- bolezen notranjega ušesa (občutek omotičnosti ali vrtoglavice)
- zamašitev obnosnih votlin
- rdečica v žrelu
- zatrdlina v dojki

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zamašitev ušes
- vnetje dojk
- zvečanje prsi pri moških
- spremembe prsne bradavice ali bolečina v njej

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki, ki jih vidimo pri otrocih in mladostnikih, so podobni tistim, ki jih opazujemo pri odraslih. Vendar pa zvišane jetrne encime v krvi pogosteje vidimo pri majhnih otrocih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov pri svojem otroku, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kalydeco

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisni zgibanki ali vrečici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Po pripravi mešanice je mešanica stabilna eno uro.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kalydeco

Kalydeco 25 mg zrnca v vrečici:

Učinkovina je ivakaftor. Ena vrečica vsebuje 25 mg ivakaftorja.

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici:

Učinkovina je ivakaftor. Ena vrečica vsebuje 50 mg ivakaftorja.

Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici:

Učinkovina je ivakaftor. Ena vrečica vsebuje 75 mg ivakaftorja.

Druge sestavine zdravila so: koloidni brezvodni silicijev dioksid, premrežen natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, manitol, sukraloza in natrijev lavrilsulfat (E487).

Glejte konec poglavja 2 – Zdravilo Kalydeco vsebuje laktozo in natrij.

Izgled zdravila Kalydeco in vsebina pakiranja

Kalydeco 25 mg zrnca v vrečici so bela do belkasta zrnca.

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici so bela do belkasta zrnca.

Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici so bela do belkasta zrnca.

Zrnca so na voljo v vrečicah.

- Velikost pakiranja je 56 vrečic (pakiranje vsebuje 4 posamezne pretisne zgibanke s po 14 vrečicami na zgibanko).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irska
Tel.: +44353 (0)1 761 7299

Proizvajalec

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Združeno kraljestvo (Severna Irska)

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.