

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kalydeco 75 mg potahované tablety
Kalydeco 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kalydeco 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 83,6 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 167,2 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Kalydeco 75 mg potahované tablety

Světle modré potahované tablety ve tvaru tobolky s označením „V 75“ vytištěným černým inkoustem na jedné straně a bez označení na druhé straně (12,7 mm × 6,8 mm ve tvaru upravené tablety).

Kalydeco 150 mg potahované tablety

Světle modré potahované tablety ve tvaru tobolky s označením „V 150“ vytištěným černým inkoustem na jedné straně a bez označení na druhé straně (16,5 mm × 8,4 mm ve tvaru upravené tablety).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tablety přípravku Kalydeco jsou indikovány:

- V monoterapii k léčbě dospělých, dospívajících a dětí s cystickou fibrózou (CF) ve věku od 6 let a s tělesnou hmotností 25 kg nebo větší, kteří mají mutaci *R117H* v genu *CFTR* nebo jednu z následujících mutací ovlivňujících otevírání kanálu (třídy III) v genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* nebo *S549R* (viz body 4.4 a 5.1).
- V kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem v tabletách k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let s cystickou fibrózou (CF), kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* nebo kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mají jednu

z následujících mutací v genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*CFTR*): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* a *3849+10kbC→T*.

- V kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem v tabletách k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let s cystickou fibrózou (CF), kteří mají alespoň jednu mutaci *F508del* v genu *CFTR* (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Kalydeco mají předepisovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou cystické fibrózy. Pokud je genotyp pacienta neznámý, je nutné před zahájením léčby použít přesnou a validovanou metodu genotypování, aby bylo možné potvrdit přítomnost indikované mutace v genu *CFTR* (viz bod 4.1). Fáze poly-T varianty spojená s mutací *R117H* má být stanovena v souladu s místními klinickými doporučeními.

Dávkování

Dospělým, dospívajícím a dětem ve věku od 6 let mají být podávány dávky dle tabulky 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování

Věk / tělesná hmotnost	Ranní dávka	Večerní dávka
Ivakaftor v monoterapii		
Od 6 let, ≥ 25 kg	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru
Ivakaftor v kombinaci s tezakaftorem/ivakaftorem		
6 let až < 12 let, < 30 kg	Jedna tableta obsahující kombinaci 50 mg tezakaftoru / 75 mg ivakaftoru	Jedna tableta obsahující 75 mg ivakaftoru
6 let až < 12 let, ≥ 30 kg	Jedna tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru
Od 12 let	Jedna tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru
Ivakaftor v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem		
6 let až < 12 let, < 30 kg	Dvě tablety obsahující kombinaci 37,5 mg ivakaftoru / 25 mg tezakaftoru / 50 mg elexakaftoru	Jedna tableta obsahující 75 mg ivakaftoru
6 let až < 12 let, ≥ 30 kg	Dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru
Od 12 let	Dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru

Ranní a večerní dávky mají být podávány v časových intervalech přibližně 12 hodin spolu s jídlem s obsahem tuků (viz Způsob podání).

Vynechaná dávka

Pokud od vynechané ranní nebo večerní dávky uplynulo 6 hodin nebo méně, doporučí se pacientovi vynechanou dávku užít co nejdříve, a další dávku pak užít podle pravidelného schématu. Pokud od doby, kdy pacient dávku obvykle užívá, uplynulo více než 6 hodin, pacientovi se doporučí počkat a užít až následující dávku.

Pacienti užívající přípravek Kalydeco v kombinovaném režimu mají být poučeni, aby ve stejnou dobu neužívali více než jednu dávku buď jednoho nebo druhého léčivého přípravku.

Souběžné podávání inhibitorů CYP3A

Při souběžném podávání se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A má být dávka ivakaftoru upravena, jak je uvedeno v tabulce 2. Dávkovací intervaly mají být upraveny v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti (viz body 4.4 a 4.5).

Tabulka 2: Doporučené dávkování při souběžném použití se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A

Věk / tělesná hmotnost	Středně silné inhibitory CYP3A	Silné inhibitory CYP3A
Ivakaftor v monoterapii		
Od 6 let ≥ 25 kg	Jedna ranní tableta obsahující 150 mg ivakaftoru jednou denně. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Jedna ranní tableta obsahující 150 mg ivakaftoru dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní. Bez večerní dávky ivakaftoru.
Ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem		
6 let až < 12 let, < 30 kg	Střídat každý den: - jedna ranní tableta obsahující kombinaci 50 mg tezakaftoru / 75 mg ivakaftoru jeden den - jedna ranní tableta obsahující 75 mg ivakaftoru další den. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Jedna ranní tableta obsahující kombinaci 50 mg tezakaftoru / 75 mg ivakaftoru dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní. Bez večerní dávky ivakaftoru.
6 let až < 12 let, ≥ 30 kg	Střídat každý den: - jedna ranní tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru jeden den - jedna ranní tableta obsahující 150 mg ivakaftoru další den. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Jedna ranní tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní. Bez večerní dávky ivakaftoru.
Od 12 let	Střídat každý den: - jedna ranní tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru jeden den - jedna ranní tableta obsahující 150 mg ivakaftoru další den. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Jedna ranní tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní. Bez večerní dávky ivakaftoru.
Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem		
6 let až < 12 let, < 30 kg	Střídat každý den: - dvě ranní tablety obsahující kombinaci 37,5 mg ivakaftoru / 25 mg tezakaftoru / 50 mg elexakaftoru jeden den - jedna ranní tableta obsahující 75 mg ivakaftoru další den. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Dvě ranní tablety obsahující kombinaci 37,5 mg ivakaftoru / 25 mg tezakaftoru / 50 mg elexakaftoru dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní Bez večerní dávky ivakaftoru.

Věk / tělesná hmotnost	Středně silné inhibitory CYP3A	Silné inhibitory CYP3A
6 let až < 12 let, ≥ 30 kg	Střídat každý den: - dvě ranní tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru jeden den - jedna ranní tableta obsahující 150 mg ivakaftoru další den. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Dvě ranní tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní Bez večerní dávky ivakaftoru.
Od 12 let	Střídat každý den: - dvě ranní tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru jeden den - jedna ranní tableta obsahující 150 mg ivakaftoru další den. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Dvě ranní tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní Bez večerní dávky ivakaftoru.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Pro starší pacienty léčené ivakaftorem (podávaným v monoterapii nebo v kombinovaném režimu) jsou dostupné velmi omezené údaje. V této skupině pacientů nejsou nutné žádné úpravy dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Doporučuje se postupovat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) nebo v konečném stadiu renálního onemocnění (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třídy A podle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Pugh) nebo s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh) má být dávka ivakaftoru upravena, jak je uvedeno v tabulce 3 (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Tabulka 3: Doporučené dávkování pro pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater

Věk / tělesná hmotnost	Středně těžká (třída B podle Childa a Pugh)	Těžká (třída C podle Childa a Pugh)
Ivakaftor v monoterapii		
Od 6 let, ≥ 25 kg	Jedna ranní tableta obsahující 150 mg ivakaftoru jednou denně. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Použití se nedoporučuje , pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky. V případě použití, jedna ranní tableta obsahující 150 mg ivakaftoru každý druhý den nebo méně často v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky ivakaftoru.
Ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem		
6 let až < 12 let, < 30 kg	Jedna ranní tableta obsahující kombinaci 50 mg tezakaftoru / 75 mg ivakaftoru jednou denně Bez večerní dávky ivakaftoru.	Použití se nedoporučuje , pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky. V případě použití, jedna ranní tableta obsahující kombinaci 50 mg tezakaftoru / 75 mg ivakaftoru jednou denně nebo méně často v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky ivakaftoru.
6 let až < 12 let, ≥ 30 kg	Jedna ranní tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru jednou denně Bez večerní dávky ivakaftoru.	Použití se nedoporučuje , pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky. V případě použití, jedna ranní tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru jednou denně nebo méně často v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky ivakaftoru.
Od 12 let	Jedna ranní tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru jednou denně Bez večerní dávky ivakaftoru.	Použití se nedoporučuje , pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky. V případě použití, jedna ranní tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru jednou denně nebo méně často v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky ivakaftoru.

Věk / tělesná hmotnost	Středně těžká (třída B podle Childa a Pugh)	Těžká (třída C podle Childa a Pugh)
Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem		
6 let až < 12 let, < 30 kg	Použití se nedoporučuje, pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky. V případě použití upravit dávku následovně: 1. den: dvě tablety obsahující kombinaci 37,5 mg ivakaftoru / 25 mg tezakaftoru / 50 mg elexakaftoru ráno 2. den: jedna tableta obsahující kombinaci 37,5 mg ivakaftoru / 25 mg tezakaftoru / 50 mg elexakaftoru ráno Poté pokračovat ve střídání dávek dle rozpisu pro 1. a 2. den. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Nemá se používat.
6 let až < 12 let, ≥ 30 kg	Použití se nedoporučuje, pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky. V případě použití upravit dávku následovně: 1. den: dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru ráno 2. den: jedna tableta obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru ráno Poté pokračovat ve střídání dávek dle rozpisu pro 1. a 2. den. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Nemá se používat.

Věk / tělesná hmotnost	Středně těžká (třída B podle Childa a Pugh)	Těžká (třída C podle Childa a Pugh)
Od 12 let	Použití se nedoporučuje, pokud očekávané přínosy léčby převáží nad riziky. V případě použití upravit dávku následovně: 1. den: dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru ráno 2. den: jedna tableta obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru ráno Poté pokračovat ve střídání dávek dle rozpisu pro 1. a 2. den. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Nemá se používat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ivakaftoru v monoterapii nebyly stanoveny u dětí ve věku do 1 měsíce, ani u dětí ve věku do 6 měsíců narozených předčasně (v gestačním věku méně než 37 týdnů), ani v kombinaci s tezakaftorem/ivakaftorem u dětí ve věku do 6 let a ani v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem u dětí ve věku do 2 let. Nejsou dostupné žádné údaje.

U pacientů ve věku do 6 let s mutací *R117H* v genu *CFTR* jsou dostupné omezené údaje. Dostupné údaje u pacientů ve věku od 6 let jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je nutné poučit, aby tablety polykali vcelku. Tablety se nesmí před polknutím kousat, drtit nebo lámat, jelikož v současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by podpořily jiné způsoby podání.

Tablety ivakaftoru se mají užívat s jídlem s obsahem tuku.

V průběhu léčby je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Do studií 770-102, 770-103, 770-111 a 770-110 byli zařazeni pouze pacienti s CF, kteří měli mutaci ovlivňující otevírání kanálu (třídy III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* nebo *S549R*, mutaci *G970R* nebo mutaci *R117H* alespoň v jedné alele genu *CFTR* (viz bod 5.1).

Do studie 770-111 byli zařazeni čtyři pacienti s mutací *G970R*. U tří ze čtyř pacientů byla změna v testu chloridových iontů v potu < 5 mmol/l a tato skupina pacientů nevykazovala po 8 týdnech léčby

klinicky relevantní zlepšení hodnoty FEV₁. Klinickou účinnost u pacientů s mutací *G970R* v genu *CFTR* nebylo možné stanovit (viz bod 5.1).

Výsledky účinnosti ze studie fáze 2 u pacientů s CF, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, neprokázaly žádný statisticky významný rozdíl v hodnotě FEV₁ během 16 týdnů léčby ivakaftorem ve srovnání s placebem (viz bod 5.1). Proto se použití ivakaftoru v monoterapii u těchto pacientů nedoporučuje.

Méně důkazů o pozitivním účinku ivakaftoru u pacientů s mutací *R117H-7T* spojenou s méně závažným onemocněním bylo získáno ve studii 770-110 (viz bod 5.1).

Ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem se nemá předepisovat pacientům s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mají druhou mutaci v genu *CFTR*, která není uvedena v bodě 4.1.

Zvýšené hladiny aminotransferáz a poškození jater

U pacienta s cirhózou a portální hypertenzí bylo při používání ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem hlášeno selhání jater vedoucí k transplantaci. U pacientů s preexistujícím pokročilým onemocněním jater (např. cirhózou, portální hypertenzí) se má tento léčivý přípravek používat s opatrností a pouze v případě, kdy očekávané přínosy léčby převáží nad riziky. Pokud dojde k použití u těchto pacientů, mají být po zahájení léčby pečlivě sledováni (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientů s CF jsou častá středně velká zvýšení hladin aminotransferáz (alaninaminotransferázy [ALT] nebo aspartátaminotransferázy [AST]). U některých pacientů léčených ivakaftorem v monoterapii nebo v kombinovaných režimech s tezakaftorem/ivakaftorem nebo s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem bylo pozorováno zvýšení hladin aminotransferáz.

U pacientů užívajících ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byla tato zvýšení někdy spojována se současným zvýšením hladiny celkového bilirubinu. Proto se u všech pacientů před zahájením léčby ivakaftorem, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby, a poté pravidelně každý rok doporučuje stanovení hladin aminotransferáz (ALT a AST) a hladiny celkového bilirubinu. U všech pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo se zvýšenými hladinami aminotransferáz v anamnéze se má zvážit častější sledování jaterních testů. V případě významného zvýšení hladin aminotransferáz (např. u pacientů s hladinami ALT nebo AST > 5násobek horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) nebo ALT nebo AST > 3násobek ULN s bilirubinem > 2násobek ULN) se má podávání přerušit a je nutné pečlivě provádět laboratorní vyšetření, dokud abnormality nevymizí. Po vymizení zvýšených hladin aminotransferáz je nutné zvážit přínosy a rizika opětovného zahájení léčby (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

Používání ivakaftoru, ať už v monoterapii, nebo v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem, se nedoporučuje u pacientů ve věku od 6 let s těžkou poruchou funkce jater, pokud se neočekává, že přínosy léčby převáží nad riziky. Tito pacienti nemají být léčeni ivakaftorem v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem (viz tabulka 3 v bodě 4.2 a body 4.8 a 5.2).

U pacientů ve věku od 6 let se středně těžkou poruchou funkce jater se použití ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nedoporučuje. Léčbu lze zvážit pouze v případě jasné zdravotní potřeby a v případě, že očekávané přínosy léčby převáží nad riziky. V případě použití se má postupovat s opatrností a dávka má být snížena (viz tabulka 3 v bodě 4.2 a body 4.8 a 5.2).

Deprese

U pacientů léčených ivakaftorem, především v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem nebo s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem, byly hlášeny deprese (včetně sebevražedných

myšlenek a pokusu o sebevraždu), které se obvykle objevily do tří měsíců od zahájení léčby a u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V některých případech bylo pozorováno zlepšení příznaků po snížení dávky nebo přerušení léčby. Pacienti (a pečovatelé) mají být upozorněni na důležitost sledování depresivní nálady, sebevražedných myšlenek nebo neobvyklých změn chování a v případě výskytu těchto příznaků mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Porucha funkce ledvin

Doporučuje se postupovat s opatrností při používání ivakaftoru u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stadiu renálního onemocnění (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti po transplantaci orgánů

Ivakaftor nebyl hodnocen u pacientů s CF, kteří podstoupili transplantaci orgánů. Proto se použití u pacientů po transplantaci nedoporučuje. Interakce s cyklosporinem nebo takrolimem viz bod 4.5.

Případy vyrážky

Incidence vyrážky u ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byla vyšší u žen než u mužů, zvláště u žen používajících hormonální antikoncepci. Při výskytu vyrážky nelze vyloučit roli hormonální antikoncepce. U pacientek užívajících hormonální antikoncepci, u kterých se objeví vyrážka, se má zvážit přerušení léčby ivakaftorem v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a hormonální antikoncepcí. Po ústupu vyrážky se má zvážit, zda je vhodné opětovné užívání ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem bez hormonální antikoncepce. Pokud se vyrážka znovu neobjeví, lze zvážit opětovné užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8).

Interakce s léčivými přípravky

Induktory CYP3A

Při souběžném použití induktorů CYP3A se významně snižuje expozice ivakaftoru, což může případně vést ke ztrátě účinnosti ivakaftoru. Proto se souběžné užívání ivakaftoru se silnými induktory CYP3A nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A

Při souběžném podání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se expozice ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru zvyšují. Dávka ivakaftoru musí být upravena při souběžném užívání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A (viz tabulka 2 v bodě 4.2.a bod 4.5).

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů léčených ivakaftorem a v režimech obsahujících ivakaftor byly hlášeny případy získaného zákalu oční čočky/katarakty bez vlivu na zrak. Přestože v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (např. podávání kortikosteroidů a ozáření), nelze vyloučit možné riziko, které lze přisoudit léčbě ivakaftorem. U pediatrických pacientů, u kterých se zahajuje léčba ivakaftorem, se doporučují vstupní a následná oftalmologická vyšetření (viz bod 5.3).

Pomocné látky se známým účinkem

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ivakaftor je substrátem CYP3A4 a CYP3A5. Je slabým inhibitorem CYP3A a P-glykoproteinu (P-gp) a potenciálním inhibitorem CYP2C9. Studie *in vitro* prokázaly, že ivakaftor není substrátem P-gp.

Léčivé přípravky ovlivňující farmakokinetiku ivakaftoru

Induktory CYP3A

Souběžné podávání ivakaftoru s rifampicinem, silným induktorem CYP3A, snížilo expozici ivakaftoru (AUC) o 89 % a snížilo expozici hydroxymethyl-ivakaftoru (M1) v menší míře než expozici ivakaftoru. Souběžné podávání ivakaftoru se silnými induktory CYP3A, jako jsou rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Při podávání ivakaftoru se středně silnými nebo slabými induktory CYP3A není doporučena žádná úprava dávky.

Inhibitory CYP3A

Ivakaftor je senzitivním substrátem CYP3A. Souběžné podávání s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo expozici ivakaftoru (měřenou jako plocha pod křivkou [AUC]) 8,5násobně a zvýšilo expozici M1 v menší míře než expozici ivakaftoru. Při souběžném podávání se silnými inhibitory CYP3A, jako jsou ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin a klarithromycin, se doporučuje snížení dávky ivakaftoru (viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.4).

Souběžné podávání s flukonazolem, středně silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo expozici ivakaftoru 3násobně a zvýšilo expozici M1 v menší míře než expozici ivakaftoru. U pacientů souběžně užívajících středně silné inhibitory CYP3A, jako jsou flukonazol, erythromycin a verapamil, se doporučuje snížení dávky ivakaftoru (viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.4).

Souběžné podávání ivakaftoru se šťávou z grapefruitu, která obsahuje jednu nebo více složek, které středně silně inhibují CYP3A, může zvýšit expozici ivakaftoru. V průběhu léčby ivakaftorem je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.2).

Potenciál ivakaftoru pro interakce s transportéry

Studie *in vitro* prokázaly, že ivakaftor není substrátem OATP1B1 nebo OATP1B3. Ivakaftor a jeho metabolity jsou *in vitro* substráty BCRP. Vzhledem k jejich vysoké vnitřní propustnosti a nízké pravděpodobnosti, že budou vyloučeny v nezměněné formě, se neočekává, že by souběžné podávání inhibitorů BCRP změnilo expozici ivakaftoru a M1-IVA, přičemž se neočekává, že by případné změny v expozicích M6-IVA byly klinicky relevantní.

Ciprofloxacin

Souběžné podávání ciprofloxacinu s ivakaftorem nemělo vliv na expozici ivakaftoru. Při souběžném podávání ivakaftoru s ciprofloxacinem není nutná žádná úprava dávky.

Léčivé přípravky ovlivněné ivakaftorem

Podávání ivakaftoru může zvýšit systémovou expozici léčivých přípravků, které jsou senzitivními substráty CYP2C9 a/nebo P-gp a/nebo CYP3A, jež mohou zesílit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a zhoršit nežádoucí účinky nebo prodloužit dobu přetrvávání nežádoucích účinků.

Substráty CYP2C9

Ivakaftor může inhibovat CYP2C9. Proto se při souběžném podávání warfarinu s ivakaftorem doporučuje sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Mezi další léčivé přípravky, u nichž může dojít ke zvýšení expozice, patří glimepirid a glipizid; tyto léčivé přípravky se mají podávat s opatrností.

Digoxin a jiné substráty P-gp

Souběžné podávání s digoxinem, senzitivním substrátem P-gp, zvýšilo expozici digoxinu 1,3násobně, v souladu se slabou inhibicí P-gp ivakaftorem. Podávání ivakaftoru může zvýšit systémovou expozici léčivých přípravků, které jsou senzitivními substráty P-gp, což může zvyšovat nebo prodloužovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání s digoxinem nebo jinými substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem, např. cyklosporinem, everolimem, sirolimem nebo takrolimem, se doporučuje postupovat s opatrností a pacienta adekvátně sledovat.

Substráty CYP3A

Souběžné podávání s (perorálním) midazolamem, senzitivním substrátem CYP3A, zvýšilo expozici midazolamu 1,5násobně, v souladu se slabou inhibicí CYP3A ivakaftorem. Při souběžném podávání substrátů CYP3A, např. midazolamu, alprazolamu, diazepamu nebo triazolamu, s ivakaftorem není potřebná úprava jejich dávky.

Hormonální antikoncepce

Ivakaftor byl hodnocen s perorální antikoncepcí obsahující estrogen/progesteron a bylo zjištěno, že nemá žádný významný vliv na expozice perorální antikoncepce. Žádná úprava dávky perorální antikoncepce tedy není nutná.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ivakaftoru těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání ivakaftoru v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Omezené údaje ukazují, že se ivakaftor vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání ivakaftoru.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku ivakaftoru na fertilitu u člověka. Ivakaftor ovlivnil fertilitu potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ivakaftor má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ivakaftor může způsobit závrať (viz bod 4.8), a proto musí být pacienti, kteří trpí závratí, poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které zaznamenali pacienti ve věku od 6 let užívající ivakaftor byly bolest hlavy (23,9 %), orofaryngeální bolest (22,0 %), infekce horních cest dýchacích (22,0 %), nazální kongesce (20,2 %), bolest břicha (15,6 %), nazofaryngitida (14,7 %), průjem (12,8 %), závrať (9,2 %), vyrážka (12,8 %) a bakterie ve sputu (12,8 %). Zvýšené hladiny aminotransferáz se objevily u 12,8 % pacientů léčených ivakaftorem oproti 11,5 % pacientů léčených placebem.

U pacientů ve věku od 2 do méně než 6 let byly nejčastějšími nežádoucími účinky nazální kongesce (26,5 %), infekce horních cest dýchacích (23,5 %), zvýšené hladiny aminotransferáz (14,7 %), vyrážka (11,8 %) a bakterie ve sputu (11,8 %).

Závažné nežádoucí účinky u pacientů užívajících ivakaftor zahrnovaly bolest břicha (0,9 %) a zvýšené hladiny aminotransferáz (1,8 %), zatímco u 1,5 % pacientů ve věku od 12 let léčených v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byly hlášeny závažné nežádoucí účinky ve formě vyrážky (viz bod 4.4).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky pozorované u pacientů užívajících ivakaftor v monoterapii v klinických studiích (placebem kontrolovaných a nekontrolovaných studiích), ve kterých se délka expozice ivakaftoru pohybovala v rozmezí 16 týdnů až 144 týdnů. Další nežádoucí účinky pozorované při užívání ivakaftoru v kombinovaných režimech s tezakaftorem/ivakaftorem a/nebo ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem jsou také popsány v tabulce 4. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s uvedenou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	velmi časté
	Nazofaryngitida	velmi časté
	Chřipka [†]	časté
	Rinitida	časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie [†]	časté
Psychiatrické poruchy	Deprese	není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	velmi časté
	Závrať	velmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolest ucha	časté
	Ušní diskomfort	časté
	Tinitus	časté
	Hyperemie bubínku	časté
	Vestibulární porucha	časté
	Otok ucha	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest	velmi časté
	Nazální kongesce	velmi časté
	Abnormální dýchání [†]	časté
	Rinorea [†]	časté
	Kongesce sliznic vedlejších nosních dutin	časté
	Faryngeální erytém	časté
	Sípot [†]	méně časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	velmi časté
	Průjem	velmi časté
	Bolest horní části břicha [†]	časté
	Flatulence [†]	časté
	Nauzea [*]	časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz	velmi časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy [†]	velmi časté
	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy [†]	časté
	Poškození jater [^]	není známo
	Zvýšení hladiny celkového bilirubinu [^]	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	velmi časté
	Akné [†]	časté
	Pruritus [†]	časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Útvar v prsu	časté
	Zánět prsu	méně časté
	Gynekomastie	méně časté
	Porucha prsní bradavky	méně časté
	Bolest prsní bradavky	méně časté
Vyšetření	Bakterie ve sputu	velmi časté
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi [†]	časté
	Zvýšený krevní tlak [†]	méně časté

* Nežádoucí účinek a frekvence hlášeny v klinických studiích s ivakaftorem v kombinaci s tezakaftorem/ivakaftorem.

[†] Nežádoucí účinek a frekvence hlášený v klinických studiích s ivakaftorem v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem.

[^] Poškození jater (zvýšení hladin ALT, AST a celkového bilirubinu) hlášené u ivakaftoru v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem z údajů po uvedení na trh. Zahrnuje též případ selhání jater vedoucí k transplantaci u pacienta s preexistující cirhózou a portální hypertenzí. Frekvenci z dostupných údajů nelze určit.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

Během placebem kontrolovaných studií 770-102 a 770-103 u pacientů ve věku od 6 let léčených ivakaftorem v monoterapii trvajících 48 týdnů činila incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8násobek, > 5násobek nebo > 3násobek ULN u pacientů léčených ivakaftorem 3,7 %, 3,7 %, respektive 8,3 % a u pacientů s placebem 1,0 %, 1,9 %, respektive 8,7 %. Dva pacienti, z toho jeden užívající placebo a jeden užívající ivakaftor, trvale ukončili léčbu kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz, v obou případech > 8násobek ULN. U žádného z pacientů léčených ivakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3násobek ULN souvisejícímu se zvýšenou hladinou celkového bilirubinu > 1,5násobek ULN. U pacientů léčených ivakaftorem většina případů zvýšených hladin aminotransferáz až do 5násobku ULN ustoupila bez přerušení léčby. U většiny pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz > 5násobek ULN bylo podávání ivakaftoru přerušeno. Ve všech případech, kde bylo podávání ivakaftoru přerušeno kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz a následně bylo znovu zahájeno, bylo možné podávání ivakaftoru úspěšně znovu zahájit (viz bod 4.4).

Během placebem kontrolovaných studií s tezakaftorem/ivakaftorem fáze 3 (až 24 týdnů) byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) odpovídajících > 8násobku, > 5násobku nebo > 3násobku ULN 0,2 %, 1,0 %, respektive 3,4 % u pacientů léčených tezakaftorem/ivakaftorem a 0,4 %, 1,0 %, respektive 3,4 % u pacientů s placebem. Jeden pacient (0,2 %) užívající tezakaftor/ivakaftor a 2 pacienti (0,4 %) užívající placebo trvale ukončili léčbu kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz. U žádného z pacientů léčených tezakaftorem/ivakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3 × ULN spojenému se zvýšenou hladinou bilirubinu > 2 × ULN.

Během placebem kontrolované studie s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem fáze 3 trvajících 24 týdnů činily tyto hodnoty 1,5 %, 2,5 % a 7,9 % u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 1,0 %, 1,5 % a 5,5 % u pacientů léčených placebem. Incidence nežádoucích účinků zvýšení aminotransferáz byla 10,9 % u ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 4,0 % u pacientů léčených placebem.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy ukončení léčby kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz (viz bod 4.4).

Případy vyrážky

Ve studii 445-102 byla incidence vyrážky (např. vyrážka, pruritická vyrážka) 10,9 % u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 6,5 % u pacientů léčených placebem. Vyrážka byla obecně mírná až středně závažná. Incidence vyrážky podle pohlaví pacientů byla 5,8 % u mužů a 16,3 % u žen léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 4,8 % u mužů a 8,3 % u žen léčených placebem. U pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byla incidence vyrážky 20,5 % u žen užívajících hormonální antikoncepci a 13,6 % u žen, které hormonální antikoncepci neužívaly (viz bod 4.4).

Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy

Ve studii 445-102 byla incidence maximální hladiny kreatinfosfokinázy > 5 × ULN 10,4 % u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 5,0 % u pacientů léčených placebem. Pozorovaná zvýšení hladin kreatinfosfokinázy byla obecně přechodná a asymptomatická a v mnohých případech

jím předcházelo cvičení. Žádný pacient léčený ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nepřerušil léčbu z důvodu zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy.

Zvýšený krevní tlak

Ve studii 445-102 bylo maximální zvýšení průměrného systolického a diastolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě 3,5 mmHg a 1,9 mmHg v uvedeném pořadí u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem (výchozí hodnota: 113 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický) a 0,9 mmHg a 0,5 mmHg v uvedeném pořadí u pacientů léčených placebem (výchozí hodnota: 114 mmHg systolický a 70 mmHg diastolický).

Podíl pacientů, kteří měli systolický krevní tlak > 140 mmHg nebo diastolický krevní tlak > 90 mmHg alespoň ve dvou případech, byl 5,0 % a 3,0 % v uvedeném pořadí u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem oproti 3,5 % a 3,5 % v uvedeném pořadí u pacientů léčených placebem.

Pediatrická populace

Ivakaftor v monoterapii

Bezpečnost ivakaftoru v monoterapii byla po dobu 24 týdnů hodnocena u 43 pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců (přičemž 7 z nich bylo mladších než 4 měsíce), u 34 pacientů ve věku od 2 do méně než 6 let, 61 pacientů ve věku od 6 do méně než 12 let a 94 pacientů ve věku od 12 do méně než 18 let.

Bezpečnostní profil ivakaftoru (v monoterapii nebo v kombinovaném režimu) je obecně konzistentní mezi pediatrickými pacienty a je také konzistentní u dospělých pacientů.

Incidence zvýšených hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) pozorovaných ve studiích 770-103, 770-111 a 770-110 (pacienti ve věku od 6 let do méně než 12 let), studii 770-108 (pacienti ve věku od 2 let do méně než 6 let) a studii 770-124 (pacienti ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců) jsou popsány v tabulce 5. V placebem kontrolovaných studiích byla incidence zvýšených hladin aminotransferáz podobná při léčbě ivakaftorem (15,0 %) jako u pacientů s placebem (14,6 %). Maximální zvýšení hodnot jaterních testů bylo u pediatrických pacientů všeobecně vyšší než u starších pacientů. V rámci všech populací se maximální zvýšení hodnot jaterních testů navrátila do výchozí hodnoty po přerušení léčby a téměř ve všech případech, kde bylo podávání přerušeno kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz a následně znovu zahájeno, bylo možné podávání ivakaftoru úspěšně znovu zahájit (viz bod 4.4). Byly pozorovány případy naznačující pozitivní rechallenge.

Ve studii 770-108 jeden pacient trvale ukončil léčbu ivakaftorem. Ve studii 770-124 měl v kohortě pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 4 měsíců jeden pacient ve věku 1 měsíc (14,3 %) hladiny aminotransferáz ALT $> 8 \times \text{ULN}$ a AST > 3 až $\leq 5 \times \text{ULN}$, což vedlo k přerušení léčby ivakaftorem (opatření při zvýšených hladinách aminotransferáz viz bod 4.4).

Tabulka 5: Zvýšení aminotransferáz u pacientů ve věku od 1 měsíce do < 12 let léčených ivakaftorem v monoterapii

Věková skupina	n	% pacientů s $> 3 \times \text{ULN}$	% pacientů s $> 5 \times \text{ULN}$	% pacientů s $> 8 \times \text{ULN}$
6 let až < 12 let	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 roky až < 6 let	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 měsíců až < 24 měsíců	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 měsíc < 12 měsíců	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem

Bezpečnost tezakaftoru/ivakaftoru v kombinaci s ivakaftorem byla hodnocena u 124 pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let. Dávka tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg a ivakaftor 150 mg nebyla v klinických studiích u dětí ve věku od 6 let do méně než 12 let s tělesnou hmotností 30 kg až < 40 kg zkoumána.

Bezpečnostní profil je obecně konzistentní u dětí a dospívajících a je také konzistentní s dospělými pacienty.

Během otevřené studie fáze 3 trvající po dobu 24 týdnů u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let (část B studie 661-113, n = 70) byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8, > 5 a > 3 × ULN 1,4 %, 4,3 % a 10,0 %, v uvedeném pořadí. U žádného pacienta léčeného tezakaftorem/ivakaftorem nedošlo ke zvýšení hladiny aminotransferáz > 3 × ULN spojenému se zvýšením hladiny celkového bilirubinu > 2 × ULN nebo k přerušení léčby tezakaftorem/ivakaftorem z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz. U jednoho pacienta došlo k přerušení léčby z důvodu zvýšených hladin aminotransferáz a následně úspěšnému obnovení léčby tezakaftorem/ivakaftorem (opatření při zvýšených hladinách aminotransferáz viz bod 4.4).

Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem

Údaje o bezpečnosti ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru v kombinaci s ivakaftorem ve studiích 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 a 445-111 byly hodnoceny u 228 pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let. Bezpečnostní profil je obecně konzistentní u pediatrických i dospělých pacientů.

Během studie 445-106 u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8, > 5 a > 3 × ULN 0,0 %, 1,5 % a 10,6 %, v uvedeném pořadí. U žádného pacienta léčeného ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3 × ULN spojenému se zvýšením hladiny celkového bilirubinu > 2 × ULN nebo k přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Během studie 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8, > 5 a > 3 × ULN 1,3 %, 2,7 % a 8,0 %, v uvedeném pořadí. U žádného pacienta léčeného ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3 × ULN spojenému se zvýšením hladiny celkového bilirubinu > 2 × ULN nebo k přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Vyrážka

Během studie 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let se u 15 (20,0 %) subjektů objevila alespoň jednu vyrážku, u 4 (9,8 %) dívek a 11 (32,4 %) chlapců.

Zákal oční čočky

U jednoho pacienta se vyskytl zákal oční čočky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Pro předávkování ivakaftorem neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba předávkování zahrnuje všeobecná podpurná opatření, včetně sledování životních funkcí, jaterních testů a klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX02

Mechanismus účinku

Ivakaftor je potenciátorem CFTR, tj. v podmínkách *in vitro* ivakaftor zvyšuje otevírání kanálu CFTR, čímž podporuje transport chloridových iontů u specifikovaných mutací ovlivňujících otevírání kanálu (uvedených v bodě 4.1) se sníženou pravděpodobností otevírání kanálu ve srovnání s normálním CFTR. Ivakaftor také potencuje pravděpodobnost otevírání kanálu *R117H-CFTR*, který má jak nízkou pravděpodobnost otevírání (*gating*), tak sníženou amplitudu proudu v kanálu (vodivost). Mutace *G970R* způsobuje defektní sestřih exonu, což vede k tomu, že na buněčném povrchu je malé až žádné množství proteinu CFTR. Tím lze vysvětlit výsledky pozorované u subjektů s touto mutací ve studii 770-111 (viz Farmakodynamické účinky a Klinická účinnost a bezpečnost).

Reakce *in vitro* pozorované v experimentech s jednotlivými kanálky metodou terčíkového zámku na membráně z buněk hlodavců exprimujících mutantní formy CFTR neodpovídají nutně farmakodynamické odpovědi *in vivo* (např. množství chloridových iontů v potu) nebo klinickému přínosu. Přesný mechanismus, který vede k tomu, že ivakaftor potencuje otevírací aktivitu u normálních a některých mutantních forem CFTR v tomto systému, nebyl zcela objasněn.

Farmakodynamické účinky

Ivakaftor v monoterapii

Ve studiích 770-102 a 770-103 u pacientů s mutací *G551D* na jedné alele genu *CFTR* vedlo podávání ivakaftoru k rychlému (15 dní), výraznému (průměrná změna množství chloridových iontů v potu oproti počáteční hodnotě po 24 týdnech činila -48 mmol/l [95% interval spolehlivosti (*confidence interval*, CI): -51, -45], respektive -54 mmol/l [95% CI: -62, -47]) a trvalému (i po 48 týdnech) snížení koncentrace chloridových iontů v potu.

V části 1 studie 770-111 u pacientů s mutací v genu *CFTR* ovlivňující otevírání kanálu jinou než *G551D* vedla léčba ivakaftorem k rychlé (15 dní) a výrazné průměrné změně množství chloridových iontů v potu oproti počáteční hodnotě, která po 8 týdnech léčby činila -49 mmol/l (95% CI: -57, -41). U pacientů s mutací *G970R* v genu *CFTR* však byla průměrná (směrodatná odchylka [*standard deviation*, SD]) absolutní změna v množství chloridových iontů v potu v 8. týdnu -6,25 (6,55) mmol/l. V části 2 studie byly pozorovány podobné výsledky jako v části 1. Při následné návštěvě po 4 týdnech (za 4 týdny od ukončení podávání ivakaftoru) měly průměrné hodnoty množství chloridových iontů v potu v každé skupině tendenci k návratu k hodnotám před léčbou.

Ve studii 770-110 u pacientů s CF ve věku od 6 let, kteří měli mutaci *R117H* v genu *CFTR*, byl léčebný rozdíl v průměrné změně množství chloridových iontů v potu po 24 týdnech léčby oproti počáteční hodnotě -24 mmol/l (95% CI: -28, -20). V analýzách podskupin podle věku byl léčebný rozdíl u pacientů ve věku od 18 let -21,87 mmol/l (95% CI: -26,46; -17,28) a u pacientů ve věku od 6 do 11 let -27,63 mmol/l (95% CI: -37,16; -18,10). Do této studie byli zařazeni dva pacienti ve věku od 12 do 17 let.

Ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem

Ve studiích 661-106 (u pacientů, kteří jsou homozygotní nosiči mutace *F508del*) byl léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě mezi ivakaftorem v kombinaci s tezakaftorem/ivakaftorem a placebem -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4; -8,8).

Ve studii 661-108 (u pacientů, kteří jsou heterozygotní nosiči mutace *F508del* a druhé mutace spojené s reziduální aktivitou CFTR) byl léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně chloridových iontů v potu v 8. týdnu oproti počáteční hodnotě mezi tezakaftorem/ivakaftorem v kombinaci s ivakaftorem a placebem -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7; -7,3) a -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3) mezi ivakaftorem a placebem.

Ve studii 661-115 (u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let, kteří byli homozygotní nebo heterozygotní nosiči mutace *F508del* a druhé mutace spojené s reziduální aktivitou CFTR) byl v rámci léčby ve skupině užívající tezakaftor/ivakaftor průměr absolutní změny chloridových iontů v potu v 8. týdnu oproti počáteční hodnotě -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3; -9,3).

Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elixakaftorem

Ve studii 445-102 (u pacientů s mutací *F508del* na jedné alele a mutací na druhé alele, která předurčuje buď žádnou produkci CFTR proteinu, nebo CFTR protein, který netransportuje chloridové ionty a neodpovídá na ivakaftor a tezakaftor/ivakaftor (mutace s minimální funkcí) *in vitro*) byl léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě u ivakaftoru/tezakaftoru/elixakaftoru v porovnání s placebem -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3).

Ve studii 445-103 (u pacientů, kteří byli homozygotní nosiči mutace *F508del*) byl léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně množství chloridových iontů v potu ve 4. týdnu oproti počáteční hodnotě u ivakaftoru/tezakaftoru/elixakaftoru v porovnání s tezakaftorem/ivakaftorem -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1).

Ve studii 445-104 (u pacientů, kteří byli heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace na druhé alele s defektem otevírání kanálu nebo reziduální aktivitou CFTR) byl léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně množství chloridových iontů v potu v 8. týdnu oproti výchozí hodnotě u ivakaftoru/tezakaftoru/elixakaftoru v porovnání s kontrolní skupinou (skupina užívající ivakaftor v monoterapii nebo skupina užívající tezakaftor/ivakaftor v kombinaci s ivakaftorem) -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1; -20,1).

Ve studii 445-106 (u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let, kteří byli homozygotní nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí) byla průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu (n = 60) oproti výchozí hodnotě (n = 62) -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)*. Průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu ve 12. týdnu (n = 59) oproti výchozí hodnotě byla -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).

* Ne všichni účastníci zahrnutí do analýzy měli k dispozici údaje pro všechny následné návštěvy, především od 16. týdne dále. Možnost shromažďovat údaje ve 24. týdnu byla ztížena pandemií COVID-19. Údaje z 12. týdne byly pandemií ovlivněny méně.

Ve studii 445-116 (u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let, kteří byli heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí) byl průměrný léčebný rozdíl v absolutní změně chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě u skupiny užívající ivakaftor/tezakaftor/elixakaftor v kombinaci s ivakaftorem v porovnání s placebem -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1).

Klinická účinnost a bezpečnost

Ivakaftor v monoterapii

Studie 770-102 a 770-103: studie u pacientů s CF s mutací ovlivňující otevírání kanálu G551D

Účinnost ivakaftoru byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických studiích fáze 3 u klinicky stabilních pacientů s CF, kteří měli mutaci *G551D* v genu *CFTR* nejméně na jedné alele a měli $FEV_1 \geq 40$ % předpokládaných hodnot.

V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 do skupin, ve kterých bylo podáváno buď 150 mg ivakaftoru, nebo placebo, a to každých 12 hodin s jídlem s obsahem tuku po dobu 48 týdnů a souběžně s jejich předepsanou léčbou CF (například s tobramycinem, dornasou alfa). Používání inhalovaného hypertonického roztoku chloridu sodného nebylo povoleno.

Studie 770-102 hodnotila 161 pacientů ve věku od 12 let; 122 (75,8 %) pacientů mělo mutaci *F508del* na druhé alele. Na začátku studie užívali pacienti ve skupině s placebem některé léčivé přípravky s vyšší frekvencí než pacienti ve skupině s ivakaftorem. Tyto léčivé přípravky zahrnovaly dornasu alfa (73,1 % oproti 65,1 %), salbutamol (53,8 % oproti 42,2 %), tobramycin (44,9 % oproti 33,7 %) a salmeterol/flutikazon (41,0 % oproti 27,7 %). Na začátku činila průměrná předpokládaná hodnota FEV₁ 63,6 % (rozmezí: 31,6 % až 98,2 %) a průměrný věk byl 26 let (rozmezí: 12 až 53 let).

Studie 770-103 hodnotila 52 pacientů ve věku při skrínungu od 6 do 11 let; průměrná tělesná hmotnost (SD) byla 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientů mělo mutaci *F508del* na druhé alele. Na začátku činila průměrná předpokládaná hodnota FEV₁ 84,2 % (rozmezí: 44,0 % až 133,8 %) a průměrný věk byl 9 let (rozmezí: 6 až 12 let); 8 (30,8 %) pacientů ve skupině s placebem a 4 (15,4 %) pacienti ve skupině s ivakaftorem měli hodnotu FEV₁ nižší než 70 % předpokládané hodnoty na začátku.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla v obou studiích průměrná absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech léčby oproti počáteční hodnotě.

Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné absolutní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil 10,6 procentních bodů (8,6; 12,6) ve studii 770-102 a 12,5 procentních bodů (6,6; 18,3) ve studii 770-103. Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné relativní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil 17,1 % (13,9; 20,2) ve studii 770-102 a 15,8 % (8,4; 23,2) ve studii 770-103. Průměrná změna FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě (v litrech) činila 0,37 l ve skupině s ivakaftorem a 0,01 l ve skupině s placebem ve studii 770-102 a 0,30 l ve skupině s ivakaftorem a 0,07 l ve skupině s placebem ve studii 770-103. V obou studiích byla zlepšení FEV₁ na začátku rychlá (po 15 dnech) a trvalá po dobu 48 týdnů.

Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné absolutní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil u pacientů ve věku od 12 do 17 let 11,9 procentních bodů (5,9; 17,9) ve studii 770-102. Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné absolutní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil 6,9 procentních bodů (-3,8; 17,6) ve studii 770-103, u pacientů s počáteční předpokládanou hodnotou FEV₁ vyšší než 90 %.

Výsledky týkající se klinicky významných sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Vliv ivakaftoru na další cílové parametry účinnosti ve studiích 770-102 a 770-103

Cílový parametr	Studie 770-102		Studie 770-103	
	Léčebný rozdíl ^a (95% CI)	Hodnota <i>p</i>	Léčebný rozdíl ^a (95% CI)	Hodnota <i>p</i>
Průměrná absolutní změna oproti počáteční hodnotě ve skóre respirační domény v CFQ-R^b (body)^c				
Po 24 týdnech	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Po 48 týdnech	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativní riziko plicní exacerbace				
Po 24 týdnech	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Po 48 týdnech	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Průměrná absolutní změna tělesné hmotnosti oproti počáteční hodnotě (kg)				
K 24. týdnu	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Ke 48. týdnu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Průměrná absolutní změna BMI oproti počáteční hodnotě (kg/m²)				
K 24. týdnu	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Ke 48. týdnu	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Průměrná změna oproti počáteční hodnotě v z-skóre				
z-skóre tělesné hmotnosti k věku ke 48. týdnu ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
z-skóre BMI k věku ke 48. týdnu ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

CI: interval spolehlivosti; NA: neanalyzováno z důvodu nízké incidence příhod

^a Léčebný rozdíl = účinek ivakaftoru – účinek placeba

^b CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu hodnotící míru kvality života spojené se zdravím specifickou pro onemocnění CF.

^c Údaje pro studii 770-102 byly shromážděny z CFQ-R pro dospělé/dospívající a z CFQ-R pro děti ve věku od 12 do 13 let; údaje pro studii 770-103 byly získány z CFQ-R pro děti ve věku od 6 do 11 let.

^d Poměr rizik pro dobu do první plicní exacerbace

^e U pacientů mladších 20 let věku (růstové diagramy CDC)

Studie 770-111: studie u pacientů s CF s mutací ovlivňující otevírání kanálu jinou než G551D

Studie 770-111 sestávala ze dvou částí: randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, zkřížené studie fáze 3 (část 1) následované otevřeným prodloužením trvajícím 16 týdnů (část 2).

V této studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost ivakaftoru u pacientů s CF ve věku od 6 let, kteří měli mutaci *G970R* nebo mutaci ovlivňující otevírání kanálu v genu *CFTR* jinou než *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* nebo *G1349D*).

V části 1 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 do skupin, ve kterých bylo podáváno buď 150 mg ivakaftoru, nebo placebo, a to každých 12 hodin s jídlem s obsahem tuku po dobu 8 týdnů a souběžně s jejich předepsanou léčbou CF. Po vymývacím (*wash-out*) období trvajícím 4 až 8 týdnů přešli pacienti na dalších 8 týdnů na druhou léčbu. Používání inhalovaného hypertonického solného roztoku nebylo povoleno. V části 2 byl všem pacientům podáván ivakaftor, jak bylo indikováno v části 1, po dobu dalších 16 týdnů. Nepřetržitá léčba ivakaftorem trvala 24 týdnů u pacientů randomizovaných do léčebné sekvence s placebem/ivakaftorem části 1 a 16 týdnů u pacientů randomizovaných do léčebné sekvence s ivakaftorem/placebem části 1.

Do studie bylo zařazeno třicet devět pacientů (průměrný věk 23 let) s počáteční předpokládanou hodnotou $FEV_1 \geq 40\%$ (průměrná předpokládaná hodnota FEV_1 78 % [rozmezí: 43 % až 119 %]). Šedesát dva procent (24/39) z těchto pacientů bylo nositeli mutace *F508del* na druhé alele *CFTR*. Celkem 36 pacientů pokračovalo do části 2 (18 v každé léčebné sekvenci).

V části 1 studie 770-111 byla průměrná v procentech vyjádřená předpokládaná hodnota FEV_1 na začátku studie u pacientů užívajících placebo 79,3 %, zatímco u pacientů léčených ivakaftorem byla tato hodnota 76,4 %. Průměrné celkové hodnoty po zahájení studie byly 76,0 %, resp. 83,7 %. Průměrná absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV_1 po 8 týdnech oproti počáteční hodnotě (primární cílový parametr účinnosti) byla 7,5 % při léčbě ivakaftorem a -3,2 % při léčbě placebem. Pozorované léčebné rozdíly (95% CI) mezi ivakaftorem a placebem byl 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Účinek ivakaftoru v celkové populaci ve studii 770-111 (zahrnující sekundární cílové parametry absolutní změny v BMI v 8. týdnu léčby a absolutní změny ve skóre respirační domény v dotazníku CFQ-R po 8 týdnech léčby) a ve skupinách podle jednotlivých mutací (absolutní změny množství chloridových iontů v potu a v procentech vyjádřených předpokládaných hodnotách FEV_1 v 8. týdnu) je uveden v tabulce 7. Na základě klinické (v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1) a farmakodynamické (množství chloridových iontů v potu) odpovědi na ivakaftor nemohla být stanovena účinnost u pacientů s mutací *G970R*.

Tabulka 7: Vliv ivakaftoru z hlediska parametrů účinnosti v celkové populaci a u pacientů se specifickými mutacemi *CFTR*

Absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1		BMI (kg/m ²)	Skóre respirační domény v CFQ-R (body)
Po 8 týdnech		K 8. týdnu	Po 8 týdnech
Všichni pacienti (n = 39) Výsledky uvedeny jako průměrná (95% CI) změna oproti počáteční hodnotě u pacientů léčených ivakaftorem vs. placebem:			
10,7 (7,3; 14,1)		0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Skupiny pacientů podle typů mutací (n) Výsledky uvedeny jako průměrná (minimum, maximum) změna oproti počáteční hodnotě u pacientů léčených ivakaftorem k 8. týdnu *:			
Mutace (n)	Absolutní změna množství chloridových iontů v potu (mmol/l)	Absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1 (procentní body)	
	K 8. týdnu	K 8. týdnu	
<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)	

* Statistické testování nebylo provedeno z důvodu nízkého počtu jednotlivých mutací ve skupinách.

[†] Odráží výsledky od jednoho pacienta s mutací *G551S* s údajem k časovému bodu v 8. týdnu.

^{††} n = 3 v případě analýzy absolutní změny množství chloridových iontů v potu.

[#] Způsobuje defektní sestřih exonu, což vede k tomu, že na buněčném povrchu je malé až žádné množství proteinu CFTR.

V části 2 studie 770-111 byla průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 16 týdnech (u pacientů randomizovaných v části 1 do léčebné sekvence s ivakaftorem/placebem) nepřetržitě léčby ivakaftorem 10,4 % (13,2 %). Průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ při následné návštěvě za 4 týdny od ukončení podávání ivakaftoru oproti 16. týdnu v části 2 byla -5,9 % (9,4 %). U pacientů randomizovaných v části 1 do léčebné sekvence s placebem/ivakaftorem byla po dalších 16 týdnech léčby ivakaftorem další průměrná (SD) změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ 3,3 % (9,3 %). Průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ při následné návštěvě za 4 týdny od ukončení podávání ivakaftoru oproti 16. týdnu v části 2 byla -7,4 % (5,5 %).

Studie 770-104: studie u pacientů s CF s mutací F508del v genu CFTR

Studie 770-104 (část A) byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie ivakaftoru (150 mg každých 12 hodin) fáze 2 s paralelními skupinami trvající 16 týdnů u 140 pacientů s CF ve věku od 12 let, kteří byli homozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR a měli FEV₁ ≥40 % předpokládaných hodnot, randomizovaných v poměru 4:1.

Průměrná absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 16 týdnech oproti počáteční hodnotě (primární cílový parametr účinnosti) byla 1,5 procentních bodů ve skupině s ivakaftorem a -0,2 procentního bodu ve skupině s placebem. Odhadovaný léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebo činil 1,7 procentních bodů (95% CI: -0,6; 4,1); tento rozdíl nebyl statisticky významný ($P = 0,15$).

Studie 770-105: otevřené prodloužení studie

Ve studii 770-105 byli pacienti, kteří dokončili léčbu placebem ve studiích 770-102 a 770-103, převedeni na ivakaftor, zatímco pacienti, kteří byli léčeni ivakaftorem, jej nadále dostávali po dobu minimálně 96 týdnů, tj. délka léčby ivakaftorem byla nejméně 96 týdnů ve skupině pacientů placebo/ivakaftor a nejméně 144 týdnů ve skupině pacientů ivakaftor/ivakaftor.

Sto čtyřicet čtyři (144) pacientů ze studie 770-102 bylo zařazeno do studie 770-105, 67 do skupiny placebo/ivakaftor a 77 do skupiny ivakaftor/ivakaftor. Čtyřicet osm (48) pacientů ze studie 770-103 bylo zařazeno do studie 770-105, 22 do skupiny placebo/ivakaftor a 26 do skupiny ivakaftor/ivakaftor.

V tabulce 8 jsou uvedeny výsledky průměrné (SD) absolutní změny v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ pro obě skupiny pacientů. Počáteční předpokládané hodnoty FEV₁ vyjádřené v procentech u pacientů ve skupině placebo/ivakaftor byly získány ze studie 770-105, zatímco u pacientů ve skupině ivakaftor/ivakaftor byly počáteční hodnoty získány ze studií 770-102 a 770-103.

Tabulka 8: Účinek ivakaftoru na předpokládanou hodnotu FEV₁ vyjádřenou v procentech ve studii 770-105

Původní studie a léčebná skupina	Trvání léčby ivakaftorem (týdny)	Absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV ₁ (procentní body) oproti počáteční hodnotě	
		n	Průměr (SD)
Studie 770-102			
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)
Studie 770-103			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Léčba probíhala během zaslepené, kontrolované studie fáze 3 trvající 48 týdnů.

[†] Změna oproti počáteční hodnotě před zahájením studie po 48 týdnech léčby placebem.

Při porovnání průměrné (SD) absolutní změny v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ s počáteční hodnotou ze studie 770-105 u pacientů ve skupině ivakaftor/ivakaftor (n = 72), kteří přešli ze studie 770-102, byla průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ 0,0 % (9,05), zatímco u pacientů ve skupině ivakaftor/ivakaftor (n = 25), kteří přešli ze studie 770-103, byla tato hodnota 0,6 % (9,1). To ukazuje, že pacienti ve skupině ivakaftor/ivakaftor udrželi zlepšení v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁, pozorované ve 48. týdnu původní studie (den 0 až 48. týden), až do 144. týdne. Ve studii 770-105 (48. týden až 144. týden) nebyla pozorována žádná další zlepšení.

Anualizovaná míra plicní exacerpace u pacientů ve skupině placebo/ivakaftor ze studie 770-102 byla v úvodní studii, kdy pacienti užívali placebo, vyšší (1,34 příhod/rok) než v průběhu následné studie 770-105, kdy pacienti přešli na léčbu ivakaftorem (0,48 příhod/rok od 1. dne do 48. týdne a 0,67 příhod/rok od 48. týdne do 96. týdne). Anualizovaná míra plicní exacerpace u pacientů ve skupině ivakaftor/ivakaftor ze studie 770-102 byla 0,57 příhod/rok od 1. dne až do 48. týdne, když pacienti užívali ivakaftor. Po přechodu pacientů do studie 770-105 byla anualizovaná míra plicní exacerpace 0,91 příhod/rok od 1. dne do 48. týdne a 0,77 příhod/rok od 48. týdne do 96. týdne.

U pacientů, kteří přešli ze studie 770-103, byl počet příhod obecně nízký.

Studie 770-110: studie u pacientů s CF s mutací R117H v genu CFTR

Ve studii 770-110 bylo hodnoceno 69 pacientů ve věku od 6 let; 53 (76,8 %) pacientů mělo mutaci *F508del* na druhé alele. Potvrzené *R117H* poly-T varianty byly *5T* u 38 pacientů a *7T* u 16 pacientů. Na začátku studie byla průměrná předpokládaná hodnota FEV₁ 73 % (rozmezí: 32,5 % až 105,5 %) a průměrný věk byl 31 let (rozmezí: 6 až 68 let). Průměrná absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě (primární cílový parametr účinnosti) byla 2,57 procentních bodů ve skupině s ivakaftorem a 0,46 procentních bodů ve skupině s placebem. Odhadovaný léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebu byl 2,1 procentního bodu (95% CI: -1,1; 5,4).

Předem plánovaná analýza podskupin byla provedena u pacientů ve věku od 18 let (26 pacientů léčených placebem a 24 pacientů ivakaftorem). Léčba ivakaftorem vedla k průměrné absolutní změně v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 24 týdnech o 4,5 procentních bodů ve skupině s ivakaftorem oproti -0,46 procentních bodů ve skupině s placebem. Odhadovaný léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebu byl 5,0 procentních bodů (95% CI: 1,1; 8,8).

V analýze podskupin u pacientů s potvrzenou genetickou variantou *R117H-5T* byl rozdíl v průměrné absolutní změně v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě mezi ivakaftorem a placebem 5,3 % (95% CI: 1,3; 9,3). U pacientů s potvrzenou genetickou variantou *R117H-7T* byl léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem 0,2 % (95% CI: -8,1; 8,5).

V případech sekundárních parametrů účinnosti nebyly pozorovány žádné léčebné rozdíly mezi ivakaftorem a placebem u absolutní změny BMI ve 24. týdnu nebo doby do první plicní exacerpace. Léčebné rozdíly byly pozorovány v absolutní změně skóre respirační domény v dotazníku CFQ-R ve 24. týdnu (léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebo byl 8,4 [95% CI: 2,2; 14,6] bodů) a průměrné změně množství chloridových iontů v potu oproti počáteční hodnotě (viz Farmakodynamické účinky).

Ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem nebo ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem

Účinnost a bezpečnost ivakaftoru v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem u pacientů s CF ve věku od 12 let byly posuzovány ve dvou klinických studiích; randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů provedené u 504 pacientů, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* (studie 661-106), a v randomizované, dvojité zaslepené, placebem a ivakaftorem kontrolované, zkřížené studii trvající 8 týdnů provedené ve 2 obdobích se 3 typy léčby u 244 pacientů, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* a druhé mutace spojené s reziduální aktivitou CFTR (studie 661-108). Dlouhodobá bezpečnost a účinnost kombinovaného režimu byla u obou populací pacientů hodnocena také v otevřeném, pokračovacím, dlouhodobém prodloužení studie v délce 96 týdnů (studie 661-110). Další údaje naleznete v souhrnu údajů o přípravku obsahujícím tezakaftor/ivakaftor.

Účinnost a bezpečnost ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem u pacientů ve věku od 12 let byla prokázána ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 (pacienti byli heterozygotní nosiči *F508del* a mutace s minimální funkcí na druhé alele, n = 403) a aktivně kontrolovaných (pacienti byli homozygotní nosiči *F508del*, n = 107, nebo heterozygotní nosiči *F508del* a mutace na druhé alele s defektem otevírání kanálků (*gating*) nebo reziduální aktivitou CFTR, n = 258) studiích trvajících 24 (studie 445-102), 4 (studie 445-103) a 8 (studie 445-104) týdnů, v uvedeném pořadí. Pacienti ze všech studií byli způsobilí ke vstupu do otevřených, pokračovacích dlouhodobých prodloužení studií (studie 445-105 nebo studie 445-110). Další údaje týkající se kombinace ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor najdete v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Pediatrická populace

Ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem

Účinnost a bezpečnost u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let (průměrný věk 8,6 let) byly hodnoceny ve dvojité zaslepené studii fáze 3 trvající 8 týdnů (studie 661-115) se 67 pacienty, kteří byli randomizováni v poměru 4: 1 do skupiny užívající ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem nebo zaslepené skupiny. Čtyřicet dva pacientů bylo homozygotními nosiči mutace *F508del* (F/F) a 12 bylo heterozygotními nosiči mutace *F508del* a druhé mutace spojené s reziduální aktivitou CFTR (F/RF). Pacienti byli způsobilí ke vstupu do otevřené, prodloužené studie v délce 96 týdnů (část A studie 661-116). Další údaje naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek obsahující tezakaftor/ivakaftor.

Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem

Farmakokinetika a bezpečnost u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let (n = 66) a u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let (n = 75), kteří mají nejméně jednu mutaci *F508del*, byly hodnoceny ve dvou otevřených studiích trvajících 24 týdnů (studie 445-106 a studie 445-116). Další údaje naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek obsahující kombinaci ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ivakaftoru je u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů s CF podobná.

Po perorálním podání jedné dávky 150 mg zdravým dobrovolníkům v nasyceném stavu činily průměrné hodnoty ($\pm$ SD) AUC a $C_{\max}$ 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{hod}/\text{ml}$, respektive 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po podávání dávek každých 12 hodin bylo plazmatických koncentrací ivakaftoru v ustáleném stavu dosaženo po 3 až 5 dnech, přičemž akumulací koeficient se pohyboval od 2,2 do 2,9.

Absorpce

Po opakovaném perorálním podávání ivakaftoru se expozice ivakaftoru všeobecně zvýšila u dávek od 25 mg každých 12 hodin do 450 mg každých 12 hodin. Při podávání s jídlem s obsahem tuků se expozice ivakaftoru zvýšila přibližně 2,5násobně až 4násobně. Při podání s tezakaftorem a elexakaftorem bylo zvýšení AUC podobné (přibližně 3násobné, resp. 2,5násobné až 4násobné). Proto se má ivakaftor podávat v monoterapii nebo v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem nebo s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem podávat s jídlem s obsahem tuku. Medián (rozmezí) hodnot $t_{\max}$ činí přibližně 4,0 (3,0; 6,0) hodin při podání s jídlem.

Ivakaftor ve formě granulí (sáčky 2×75 mg) měl při podávání s jídlem s obsahem tuku zdravým dospělým subjektům podobnou biologickou dostupnost jako tableta o síle 150 mg. Poměr geometrických průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců (90% CI) granulí oproti tabletám byl 0,951 (0,839; 1,08) pro $\text{AUC}_{0-\infty}$ a 0,918 (0,750; 1,12) pro $C_{\max}$. Účinek jídla na absorpci ivakaftoru je u obou forem, tj. tablet a granulí, podobný.

Distribuce

Ivakaftor se přibližně z 99 % váže na plazmatické bílkoviny, primárně na alfa-1-kyselý glykoprotein a albumin. Ivakaftor se neváže na lidské červené krvinky. Po perorálním podávání dávek ivakaftoru 150 mg každých 12 hodin po dobu 7 dní u zdravých dobrovolníků v nasyceném stavu byla průměrná hodnota ($\pm$ SD) zdánlivého distribučního objemu 353 (122) l.

Biotransformace

Ivakaftor je u člověka výrazně metabolizován. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačují, že je ivakaftor primárně metabolizován enzymem CYP3A. Hlavními dvěma metabolity ivakaftoru u člověka jsou M1 a M6. M1 má přibližně šestinovou potenci ivakaftoru a považuje se za farmakologicky aktivní. M6 má méně než padesátinovou potenci ivakaftoru a nepovažuje se za farmakologicky aktivní.

Účinek heterozygotního genotypu CYP3A4*22 na expozici ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru je konzistentní s účinkem souběžného podávání slabého inhibitoru CYP3A4, které není klinicky relevantní. Není nutná žádná úprava dávek ivakaftoru, tezakaftoru nebo elexakaftoru. Očekává se, že účinek u pacientů s homozygotním genotypem CYP3A4*22 je silnější. Nicméně, u těchto pacientů nejsou k dispozici žádné údaje.

Eliminace

Po perorálním podání u zdravých dobrovolníků se většina ivakaftoru (87,8 %) po metabolické přeměně vylučovala ve stolici. Hlavní metabolity M1 a M6 tvořily přibližně 65 % celkové vyloučené dávky (22 % jako M1 a 43 % jako M6). Byla zaznamenána zanedbatelná exkrece ivakaftoru močí v podobě nezměněné parentální látky. Zdánlivý terminální poločas po podání jedné dávky v nasyceném stavu byl přibližně 12 hodin. Zdánlivá clearance (CL/F) ivakaftoru byla u zdravých subjektů a pacientů s CF podobná. Průměrná hodnota ($\pm$ SD) CL/F u jedné dávky 150 mg byla u zdravých subjektů 17,3 (8,4) l/hod.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ivakaftoru je s ohledem na čas nebo dávku pohybující se v rozmezí od 25 mg do 250 mg obecně lineární.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Po jedné dávce 150 mg ivakaftoru vykázali dospělí pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Pugh, skóre 7 až 9) podobnou hodnotu $C_{\max}$ (průměr [$\pm$ SD] 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), ale přibližně 2násobný nárůst hodnoty $\text{AUC}_{0-\infty}$ ivakaftoru (průměr [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] $\mu\text{g hod/ml}$) ve srovnání se zdravými subjekty se stejnými demografickými charakteristikami. Simulace pro předpovězení expozice ivakaftoru v ustáleném stavu ukázaly, že snížením dávky ze 150 mg po 12 hodinách na 150 mg jednou denně budou mít dospělí se středně těžkou poruchou funkce jater srovnatelné hodnoty $C_{\min}$ v ustáleném stavu jako dospělí bez poruchy funkce jater při dávkování 150 mg po 12 hodinách.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Pugh, skóre 7 až 9) se AUC ivakaftoru zvýšila přibližně o 50 % po 10denním opakovaném podání buď tezakaftoru a ivakaftoru nebo ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru.

Vliv těžké poruchy funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh, skóre 10 až 15) na farmakokinetiku ivakaftoru nebyl hodnocen. Míra zvýšení expozice u těchto pacientů je neznámá, ale očekává se, že bude vyšší, než bylo pozorováno u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Pokyny pro správné použití a úpravu dávky najdete v tabulce 3 v bodě 4.2.

Porucha funkce ledvin

Studie farmakokinetiky ivakaftoru nebyly u pacientů s poruchou funkce ledvin provedeny. Ve studii farmakokinetiky ivakaftoru v monoterapii u člověka byla zaznamenána minimální eliminace ivakaftoru a jeho metabolitů močí (v moči bylo zjištěno jen 6,6 % z celkové radioaktivity). Byla zaznamenána zanedbatelná exkrece ivakaftoru močí v podobě nezměněné parentální látky (méně než 0,01 % po podání jedné perorální dávky 500 mg).

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin nejsou doporučeny žádné úpravy dávky. Doporučuje se postupovat s opatrností při podávání ivakaftoru pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $\leq 30 \text{ ml/min}$) nebo v konečném stadiu renálního onemocnění (viz body 4.2 a 4.4).

Rasa

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy rasa neměla klinicky významný účinek na farmakokinetiku ivakaftoru u pacientů europoidní rasy ($n = 379$) a jiné než europoidní rasy ($n = 29$).

Pohlaví

Farmakokinetické parametry ivakaftoru jsou u mužů a žen podobné.

Starší pacienti

Do klinických studií ivakaftoru nebyl zařazen dostatečný počet pacientů ve věku od 65 let, aby bylo možné určit, zda jsou nebo nejsou farmakokinetické parametry podobné jako u mladších dospělých pacientů.

Farmakokinetické parametry ivakaftoru v kombinaci s tezakaftorem u starších pacientů (65-72 let) jsou srovnatelné s farmakokinetickými parametry tezakaftoru u mladších dospělých pacientů.

Pediatrická populace

Předpokládaná expozice ivakaftoru vycházející z pozorovaných koncentrací ivakaftoru ve studiích fáze 2 a 3, stanovená za použití kompartmentové analýzy, je uvedena podle věkových skupin v tabulce 9.

Tabulka 9: Průměrná (SD) expozice ivakaftoru podle věkových skupin

Věková skupina	Dávka	C _{min, ss} (μg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (μg hod/ml)
Pacienti ve věku od 1 měsíce do méně než 2 měsíců (≥ 3 kg) *	13,4 mg po 24 h	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
Pacienti ve věku od 2 měsíců do méně než 4 měsíců (≥ 3 kg) *	13,4 mg po 12 h	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
Pacienti ve věku od 4 měsíců do méně než 6 měsíců (≥ 5 kg) *	25 mg po 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
Pacienti ve věku od 6 měsíců do méně než 12 měsíců (≥ 5 kg až < 7 kg) ‡	25 mg po 12 h	0,336	5,41
Pacienti ve věku od 6 měsíců do méně než 12 měsíců (7 kg až < 14 kg)	50 mg po 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
Pacienti ve věku od 12 měsíců do méně než 24 měsíců (7 kg až < 14 kg)	50 mg po 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
Pacienti ve věku od 12 měsíců do méně než 24 měsíců (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg po 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
Pacienti ve věku od 2 do 5 let (< 14 kg)	50 mg po 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
Pacienti ve věku od 2 do 5 let (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg po 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
Pacienti ve věku od 6 do 11 let § (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg po 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
Pacienti ve věku od 6 do 11 let § (≥ 25 kg)	150 mg po 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
Pacienti ve věku od 12 do 17 let	150 mg po 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Dospělí (≥ 18 let)	150 mg po 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacienti ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců byli v gestačním věku ≥ 37 týdnů.

† Expozice pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 4 měsíců jsou odhadnuté na základě simulací z farmakokinetického modelu založeného na fyziologii, ve kterém byly použity údaje získané v této věkové skupině.

‡ Hodnoty založené na údajích od jednoho pacienta; směrodatná odchylka nebyla udána.

§ Expozice pacientů ve věku od 6 let do 11 let jsou odhadnuté na základě simulace z populačního farmakokinetického modelu, ve kterém byly použity údaje získané v této věkové skupině.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Těhotenství a fertilita

Ivakaftor je spojován s mírným poklesem hmotnosti semenných váčků, se snížením celkového indexu fertility a počtu březostí u samic pářících se s léčenými samci a významným snížením počtu žlutých

tělísek a implantačních míst s následným snížením průměrné velikosti vrhu a průměrného počtu životascupných embryí na vrh léčených samic. Dávka, při které ještě nebyl pozorován nežádoucí účinek (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) na zjišťované parametry fertility, je na úrovni expozice odpovídající přibližně 4násobku systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů, při podávání ivakaftoru v monoterapii, u dospělých lidí při maximální doporučené dávce pro člověka (*Maximum Recommended Human Dose* – MRHD). U březích potkanů a králíků byl pozorován přestup ivakaftoru přes placentu.

Perinatální a postnatální vývoj

Ivakaftor snižoval indexy přežití a laktace a způsobil snížení tělesné hmotnosti mláďat. Hodnota NOAEL pro životascupnost a růst potomků je na úrovni expozice odpovídající přibližně 3násobku systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů, při podávání ivakaftoru v monoterapii, u dospělých lidí při MRHD.

Studie u juvenilních zvířat

Nálezy katarakty byly pozorovány u juvenilních potkanů, kterým byly od 7. do 35. dne po porodu podávány dávky ivakaftoru odpovídající expozici 0,22násobku MRHD vycházející ze systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů, při podávání ivakaftoru v monoterapii. Tento nálezy nebyl pozorován u plodů samic potkanů, které byly léčeny ivakaftorem 7. až 17. den březosti, u mláďat potkanů, která byla exponována ivakaftoru příjmem mléka do 20. dne po porodu, u potkanů starých 7 týdnů ani u psů starých 3,5 až 5 měsíců léčených ivakaftorem. Možná relevance těchto nálezů u člověka není známá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktózy
Acetát-sukcinát hypromelózy
Sodná sůl kroskarmelózy
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (PEG 3350)
Mastek
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Karnaubský vosk

Potiskový inkoust

Šelak
Černý oxid železitý (E172)
Propylenglykol (E1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tepelně tvarované (polychlortrifluorethylen [PCTFE]/fólie) blistry nebo lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, indukčním těsněním lemovaným fólií a vysoušedlem s molekulárním sítem.

Kalydeco 75 mg potahované tablety

K dispozici jsou následující velikosti balení:

- Balení s blistrovými pouzdry obsahující 28 potahovaných tablet

Kalydeco 150 mg potahované tablety

K dispozici jsou následující velikosti balení:

- Balení s blistrovými pouzdry obsahující 28 potahovaných tablet
- Balení v blistrech obsahující 56 potahovaných tablet
- Lahvička obsahující 56 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. července 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 29. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku
Kalydeco 25 mg granule v sáčku
Kalydeco 50 mg granule v sáčku
Kalydeco 59,5 mg granule v sáčku
Kalydeco 75 mg granule v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje 13,4 mg ivakaftoru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 19,7 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 25 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje 25 mg ivakaftoru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 36,6 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 50 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje 50 mg ivakaftoru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 73,2 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 59,5 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje 59,5 mg ivakaftoru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 87,3 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 75 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje 75 mg ivakaftoru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 109,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule v sáčku (granule)

Bílé až téměř bílé granule o průměru přibližně 2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Granule přípravku Kalydeco jsou indikovány:

- v monoterapii k léčbě kojenců ve věku od 1 měsíce, batolat a dětí s cystickou fibrózou (CF) s tělesnou hmotností od 3 kg do méně než 25 kg, které mají mutaci *R117H* v genu *CFTR* nebo jednu z následujících mutací ovlivňujících otevírání kanálu (třídy III) v genu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* nebo *S549R* (viz body 4.4 a 5.1).
- v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem k léčbě cystické fibrózy (CF) u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let, kteří mají nejméně jednu mutaci *F508del* v genu *CFTR* (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Kalydeco mají předepisovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou cystické fibrózy. Pokud je genotyp pacienta neznámý, je nutné před zahájením léčby použít přesnou a validovanou metodu genotypizace, aby bylo možné potvrdit přítomnost indikované mutace v alespoň jedné alele genu *CFTR* (viz bod 4.1). Fáze poly-T varianty spojená s mutací *R117H* má být stanovena v souladu s místními klinickými doporučeními.

Dávkování

Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování

Věk	Tělesná hmotnost	Ranní dávka	Večerní dávka
Ivakaftor v monoterapii			
1 měsíc až méně než 2 měsíce	≥ 3 kg	Jeden sáček granulí obsahující 13,4 mg ivakaftoru	Bez večerní dávky
2 měsíce až méně než 4 měsíce	≥ 3 kg	Jeden sáček granulí obsahující 13,4 mg ivakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 13,4 mg ivakaftoru
4 měsíce až méně než 6 měsíců	≥ 5 kg	Jeden sáček granulí obsahující 25 mg ivakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 25 mg ivakaftoru
od 6 měsíců	≥ 5 kg až < 7 kg	Jeden sáček granulí obsahující 25 mg ivakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 25 mg ivakaftoru
	≥ 7 kg až < 14 kg	Jeden sáček granulí obsahující 50 mg ivakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 50 mg ivakaftoru
	≥ 14 kg až < 25 kg	Jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru
	≥ 25 kg	Podrobné informace viz souhrn údajů o přípravku pro přípravek Kalydeco tablety	
Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem			
2 roky až méně než 6 let	10 kg až < 14 kg	Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 60 mg ivakaftoru / 40 mg tezakaftoru / 80 mg elexakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 59,5 mg ivakaftoru
	≥ 14 kg	Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru

Ranní a večerní dávka se mají užívat s odstupem přibližně 12 hodin, s jídlem s obsahem tuku (viz Způsob podání).

Vynechaná dávka

Pokud od vynechané ranní nebo večerní dávky uplynulo 6 hodin nebo méně, doporučí se pacientovi vynechanou dávku užít co nejdříve, a další dávku pak užít podle pravidelného schématu. Pokud od doby, kdy pacient dávku obvykle užívá, uplynulo více než 6 hodin, pacientovi se doporučí počkat a užít až následující dávku.

Pacienti užívající přípravek Kalydeco v kombinovaném režimu mají být poučeni, aby ve stejnou dobu neužívali více než jednu dávku buď jednoho nebo druhého léčivého přípravku.

Souběžné užívání inhibitorů CYP3A

Při souběžném podávání se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A má být dávka ivakaftoru upravena, jak je uvedeno v tabulce 2 (viz body 4.4 a 4.5).

Tabulka 2: Doporučené dávkování při souběžném používání se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A

Věk / tělesná hmotnost	Středně silné inhibitory CYP3A	Silné inhibitory CYP3A
Ivakaftor v monoterapii		
1 měsíc až méně než 6 měsíců	Použití se nedoporučuje.	Použití se nedoporučuje.
od 6 měsíců, ≥ 5 kg až < 7 kg	Jeden sáček granulí obsahující 25 mg ivakaftoru jednou denně. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Jeden sáček granulí obsahující 25 mg ivakaftoru dvakrát týdně. Bez večerní dávky ivakaftoru.
od 6 měsíců, ≥ 7 kg až < 14 kg	Jeden sáček granulí obsahující 50 mg ivakaftoru jednou denně. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Jeden sáček granulí obsahující 50 mg ivakaftoru dvakrát týdně. Bez večerní dávky ivakaftoru.
od 6 měsíců, ≥ 14 kg až < 25 kg	Jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru jednou denně. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru dvakrát týdně. Bez večerní dávky ivakaftoru.
Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem		
2 roky až méně než 6 let, 10 kg až < 14 kg	Střídat každý den: - jeden sáček granulí obsahující kombinaci 60 mg ivakaftoru / 40 mg tezakaftoru / 80 mg elexakaftoru jeden den ráno - jeden sáček granulí obsahující 59,5 mg ivakaftoru další den ráno Bez večerní dávky ivakaftoru.	Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 60 mg ivakaftoru / 40 mg tezakaftoru / 80 mg elexakaftoru dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní. Bez večerní dávky ivakaftoru.
2 roky až méně než 6 let, ≥ 14 kg	Střídat každý den: - jeden sáček granulí obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru jeden den ráno - jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru další den ráno Bez večerní dávky ivakaftoru.	Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru dvakrát týdně, s odstupem přibližně 3 až 4 dní. Bez večerní dávky ivakaftoru.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Doporučuje se postupovat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) nebo v konečném stadiu renálního onemocnění (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů ve věku od 6 měsíců s lehkou poruchou funkce jater (třídy A podle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávky. Léčba ivakaftorem se nedoporučuje u pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 6 měsíců s jakýmkoli stupněm poruchy funkce jater.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Pugh) nebo s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh) má být dávka ivakaftoru upravena, jak je uvedeno v tabulce 3 (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Tabulka 3: Doporučené dávkování pro pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater

Věk / tělesná hmotnost	Středně těžká (třída B podle Childa a Pugh)	Těžká (třída C podle Childa a Pugh)
Ivakaftor v monoterapii		
1 měsíc až méně než 6 měsíců	Použití se nedoporučuje.	Použití se nedoporučuje.
od 6 měsíců, ≥ 5 kg až < 7 kg	Jeden sáček granulí obsahující 25 mg ivakaftoru jednou denně. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Použití se nedoporučuje , pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky. V případě použití, jeden sáček granulí obsahující 25 mg ivakaftoru každý druhý den v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky ivakaftoru.
od 6 měsíců, ≥ 7 kg až < 14 kg	Jeden sáček granulí obsahující 50 mg ivakaftoru jednou denně. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Použití se nedoporučuje , pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky. V případě použití, jeden sáček granulí obsahující 50 mg ivakaftoru každý druhý den v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky ivakaftoru.
od 6 měsíců, ≥ 14 kg až < 25 kg	Jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru jednou denně. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Použití se nedoporučuje , pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky. V případě použití, jeden sáček granulí obsahující 75 mg ivakaftoru každý druhý den v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky ivakaftoru.
Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem		
2 roky až méně než 6 let, 10 kg až < 14 kg	Použití se nedoporučuje , pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky.	Nemá se používat.

Věk / tělesná hmotnost	Středně těžká (třída B podle Childa a Pugh)	Těžká (třída C podle Childa a Pugh)
	V případě použití má být dávka upravena následujícím způsobem: • 1.-3. den: jeden sáček granulí obsahující kombinaci 60 mg ivakaftoru / 40 mg tezakaftoru / 80 mg elexakaftoru každý den. • 4. den: bez dávky • 5.-6. den: jeden sáček granulí obsahující kombinaci 60 mg ivakaftoru / 40 mg tezakaftoru / 80 mg elexakaftoru každý den. • 7. den: bez dávky Výše uvedené dávkovací schéma opakovat každý týden. Bez večerní dávky ivakaftoru.	
2 roky až méně než 6 let, ≥ 14 kg	Použití se nedoporučuje, pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky. V případě použití má být dávka upravena následujícím způsobem: • 1.-3. den: jeden sáček granulí obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru každý den. • 4. den: bez dávky • 5.-6. den: jeden sáček granulí obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru každý den. • 7. den: bez dávky Výše uvedené dávkovací schéma opakovat každý týden. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Nemá se používat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ivakaftoru v monoterapii nebyly stanoveny u dětí ve věku do 1 měsíce ani u dětí ve věku do 6 měsíců narozených předčasně (v gestačním věku méně než 37 týdnů) a ani v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem u dětí ve věku do 2 let. Nejsou dostupné žádné údaje.

U pacientů ve věku do 6 let s mutací *R117H* v genu *CFTR* jsou dostupné omezené údaje. Dostupné údaje u pacientů ve věku od 6 let jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Perorální podání.

Sáček je určen pouze k jednorázovému podání.

Jeden sáček s granulemi má být smíchán s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk a směs má být beze zbytku ihned zkonsumována. Jídlo nebo tekutiny mají mít pokojovou nebo nižší teplotu. Pokud není směs okamžitě zkonsumována, má tak být učiněno v průběhu jedné hodiny, protože tato doba byla prokázána její stabilita. Těsně před nebo těsně po užití dávky má pacient zkonsumovat jídlo nebo svačinu s obsahem tuku.

V průběhu léčby je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Do studií 770-102, 770-103, 770-111 a 770-108 byli zařazeni pouze pacienti s CF, kteří měli mutaci ovlivňující otevírání kanálu (třídy III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* nebo *S549R* nebo mutaci *G970R*, alespoň v jedné alele genu *CFTR* (viz bod 5.1).

Méně důkazů o pozitivním účinku ivakaftoru u pacientů s mutací *R117H-7T* spojenou s méně závažným onemocněním bylo získáno ve studii 770-110 (viz bod 5.1).

Do studie 770-111 byli zařazeni čtyři pacienti s mutací *G970R*. U tří ze čtyř pacientů byla změna v testu chloridových iontů v potu < 5 mmol/l a tato skupina pacientů nevykazovala po 8 týdnech léčby klinicky relevantní zlepšení hodnoty FEV₁. Klinickou účinnost u pacientů s mutací *G970R* v genu *CFTR* nebylo možné stanovit (viz bod 5.1).

Výsledky účinnosti ze studie fáze 2 u pacientů s CF, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, neprokázaly žádný statisticky významný rozdíl v hodnotě FEV₁ během 16 týdnů léčby ivakaftorem ve srovnání s placebem (viz bod 5.1). Proto se použití ivakaftoru v monoterapii u těchto pacientů nedoporučuje.

Zvýšené hladiny aminotransferáz a poškození jater

U pacienta s cirhózou a portální hypertenzí bylo při používání ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem hlášeno selhání jater vedoucí k transplantaci. U pacientů s preexistujícím pokročilým onemocněním jater (např. cirhózou, portální hypertenzí) se má tento léčivý přípravek používat s opatrností a pouze v případě, kdy očekávané přínosy léčby převáží nad riziky. Pokud dojde k použití u těchto pacientů, mají být po zahájení léčby pečlivě sledováni (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientů s CF jsou častá středně velká zvýšení hladin aminotransferáz (alaninaminotransferázy [ALT] nebo aspartátaminotransferázy [AST]). U některých pacientů léčených ivakaftorem v monoterapii nebo v kombinovaných režimech s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem bylo pozorováno zvýšení hladin aminotransferáz. U pacientů užívajících ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byla tato zvýšení někdy spojována se současným zvýšením hladiny celkového bilirubinu. Proto se u všech pacientů před zahájením léčby ivakaftorem, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby, a poté pravidelně každý rok doporučuje stanovení hladin aminotransferáz (ALT a AST) a hladiny celkového bilirubinu. U všech pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo se zvýšenými hladinami aminotransferáz v anamnéze se má zvážit častější sledování jaterních testů. V případě významného zvýšení hladin aminotransferáz (např. u pacientů s hladinami ALT nebo AST > 5násobek horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*),

ULN) nebo ALT nebo AST > 3násobek ULN s bilirubinem > 2násobek ULN) se má podávání přerušit a je nutné pečlivě provádět laboratorní vyšetření, dokud abnormality nevymizí. Po vymizení zvýšených hladin aminotransferáz je nutné zvážit přínosy a rizika opětovného zahájení léčby (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

Používání ivakaftoru v monoterapii se nedoporučuje u pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 6 měsíců s jakýmkoli stupněm poruchy funkce jater. Použití ivakaftoru v monoterapii se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností nižší než 25 kg, pokud se neočekává, že přínosy léčby převáží nad riziky. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nemají být léčeni ivakaftorem v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem (viz tabulka 3 v bodě 4.2 a body 4.8 a 5.2).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se použití ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nedoporučuje. Léčbu lze zvážit pouze v případě jasné zdravotní potřeby a v případě, že očekávané přínosy léčby převáží nad riziky. V případě použití se má postupovat s opatrností a dávka má být snížena (viz tabulka 3 v bodě 4.2 a body 4.8 a 5.2).

Deprese

U pacientů léčených ivakaftorem, především v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem, byly hlášeny deprese (včetně sebevražedných myšlenek a pokusu o sebevraždu), které se obvykle objevily do tří měsíců od zahájení léčby a u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V některých případech bylo pozorováno zlepšení příznaků po snížení dávky nebo přerušení léčby. Pacienti (a pečovatelé) mají být upozorněni na důležitost sledování depresivních nálad, sebevražedných myšlenek nebo neobvyklých změn chování a v případě výskytu těchto příznaků mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Porucha funkce ledvin

Doporučuje se postupovat s opatrností při používání ivakaftoru u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stadiu renálního onemocnění (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti po transplantaci orgánů

Ivakaftor nebyl hodnocen u pacientů s CF, kteří podstoupili transplantaci orgánů. Proto se použití u pacientů po transplantaci nedoporučuje. Interakce s cyklosporinem nebo takrolimem viz bod 4.5.

Případy vyrážky

Incidence vyrážky u ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byla vyšší u žen než u mužů, zvláště u žen používajících hormonální antikoncepci. Při výskytu vyrážky nelze vyloučit roli hormonální antikoncepce. U pacientek užívajících hormonální antikoncepci, u kterých se objeví vyrážka, se má zvážit přerušení léčby ivakaftorem v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a hormonální antikoncepcí. Po ústupu vyrážky se má zvážit, zda je vhodné opětovné užívání ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem bez hormonální antikoncepce. Pokud se vyrážka znovu neobjeví, lze zvážit opětovné užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8).

Interakce s léčivými přípravky

Induktory CYP3A

Při souběžném použití induktorů CYP3A se významně snižuje expozice ivakaftoru, což může případně vést ke ztrátě účinnosti ivakaftoru. Proto se souběžné užívání ivakaftoru se silnými induktory CYP3A nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A

Při souběžném podání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se expozice ivakaftoru zvyšuje. Dávka ivakaftoru musí být upravena při souběžném užívání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A (viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.5). Léčba ivakaftorem v monoterapii se nedoporučuje u pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 6 měsíců při souběžném užívání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů léčených ivakaftorem a v režimech obsahujících ivakaftor byly hlášeny případy získaného zákalu oční čočky/katarakty bez vlivu na zrak. Přestože v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (např. podávání kortikosteroidů a ozáření), nelze vyloučit možné riziko, které lze přisoudit léčbě ivakaftorem. U pediatrických pacientů, u kterých se zahajuje léčba ivakaftorem, se doporučují vstupní a následná oftalmologická vyšetření (viz bod 5.3).

Pomocné látky se známým účinkem

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ivakaftor je substrátem CYP3A4 a CYP3A5. Je slabým inhibitorem CYP3A a P-glykoproteinu (P-gp) a potenciálním inhibitorem CYP2C9. Studie *in vitro* prokázaly, že ivakaftor není substrátem P-gp.

Léčivé přípravky ovlivňující farmakokinetiku ivakaftoru

Induktory CYP3A

Souběžné podávání ivakaftoru s rifampicinem, silným induktorem CYP3A, snížilo expozici ivakaftoru (AUC) o 89 % a snížilo expozici hydroxymethyl-ivakaftoru (M1) v menší míře než expozici ivakaftoru. Souběžné podávání ivakaftoru se silnými induktory CYP3A, jako jsou rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Při podávání ivakaftoru se středně silnými nebo slabými induktory CYP3A není doporučena žádná úprava dávky.

Inhibitory CYP3A

Ivakaftor je senzitivním substrátem CYP3A. Souběžné podávání s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo expozici ivakaftoru (měřenou jako plocha pod křivkou [AUC]) 8,5násobně a zvýšilo expozici M1 v menší míře než expozici ivakaftoru. Souběžné podávání s flukonazolem, středně silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo expozici ivakaftoru 3násobně a zvýšilo expozici M1 v menší míře než expozici ivakaftoru. Při souběžném podávání se silnými inhibitory CYP3A, jako jsou ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin a klarithromycin, se doporučuje snížení dávky ivakaftoru, stejně jako při souběžném použití se středně silnými inhibitory CYP3A, jako jsou

flukonazol, erythromycin a verapamil., Léčba ivakaftorem v monoterapii při souběžném použití se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A u pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 6 měsíců se nedoporučuje (viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.4).

Souběžné podávání ivakaftoru se šťávou z grapefruitu, která obsahuje jednu nebo více složek, které středně silně inhibují CYP3A, může zvýšit expozici ivakaftoru. V průběhu léčby ivakaftorem je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.2).

Potenciál ivakaftoru pro interakce s transportéry

Studie *in vitro* prokázaly, že ivakaftor není substrátem OATP1B1 nebo OATP1B3. Ivakaftor a jeho metabolity jsou *in vitro* substráty BCRP. Vzhledem k jejich vysoké vnitřní propustnosti a nízké pravděpodobnosti, že budou vyloučeny v nezměněné formě, se neočekává, že by souběžné podávání inhibitorů BCRP změnilo expozici ivakaftoru a M1-IVA, přičemž se neočekává, že by případné změny v expozicích M6-IVA byly klinicky relevantní.

Ciprofloxacin

Souběžné podávání ciprofloxacinu s ivakaftorem nemělo vliv na expozici ivakaftoru. Při souběžném podávání ivakaftoru s ciprofloxacinem není nutná žádná úprava dávky.

Léčivé přípravky ovlivněné ivakaftorem

Podávání ivakaftoru může zvýšit systémovou expozici léčivých přípravků, které jsou senzitivními substráty CYP2C9 a/nebo P-gp a/nebo CYP3A, jež mohou zesílit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a zhoršit nežádoucí účinky nebo prodloužit dobu přetrvávání nežádoucích účinků.

Substráty CYP2C9

Ivakaftor může inhibovat CYP2C9. Proto se při souběžném podávání warfarinu s ivakaftorem doporučuje sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Mezi další léčivé přípravky, u nichž může dojít ke zvýšení expozice, patří glimepirid a glipizid; tyto léčivé přípravky se mají podávat s opatrností.

Digoxin a jiné substráty P-gp

Souběžné podávání s digoxinem, senzitivním substrátem P-gp, zvýšilo expozici digoxinu 1,3násobně, v souladu se slabou inhibicí P-gp ivakaftorem. Podávání ivakaftoru může zvýšit systémovou expozici léčivých přípravků, které jsou senzitivními substráty P-gp, což může zvyšovat nebo prodloužovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání s digoxinem nebo jinými substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem, např. cyklosporinem, everolimem, sirolimem nebo takrolimem, se doporučuje postupovat s opatrností a pacienta adekvátně sledovat.

Substráty CYP3A

Souběžné podávání s (perorálním) midazolamem, senzitivním substrátem CYP3A, zvýšilo expozici midazolamu 1,5násobně, v souladu se slabou inhibicí CYP3A ivakaftorem. Při souběžném podávání substrátů CYP3A, např. midazolamu, alprazolamu, diazepamu nebo triazolamu, s ivakaftorem není potřebná úprava jejich dávky.

Hormonální antikoncepce

Ivakaftor byl hodnocen s perorální antikoncepcí obsahující estrogen/progesteron a bylo zjištěno, že nemá žádný významný vliv na expozice perorální antikoncepce. Žádná úprava dávky perorálních antikoncepce tedy není nutná.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ivakaftoru těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání ivakaftoru v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Omezené údaje ukazují, že se ivakaftor vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání ivakaftoru.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku ivakaftoru na fertilitu u člověka. Ivakaftor ovlivnil fertilitu potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ivakaftor má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ivakaftor může způsobit závrať (viz bod 4.8), a proto musí být pacienti, kteří trpí závratí, poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které zaznamenali pacienti ve věku od 6 let, byly bolest hlavy (23,9 %), orofaryngeální bolest (22,0 %), infekce horních cest dýchacích (22,0 %), nazální kongesce (20,2 %), bolest břicha (15,6 %), nazofaryngitida (14,7 %), průjem (12,8 %), závrať (9,2 %), vyrážka (12,8 %) a bakterie ve sputu (12,8 %). Zvýšené hladiny aminotransferáz se objevily u 12,8 % pacientů léčených ivakaftorem oproti 11,5 % pacientů léčených placebem.

U pacientů ve věku od 2 do méně než 6 let byly nejčastějšími nežádoucími účinky nazální kongesce (26,5 %), infekce horních cest dýchacích (23,5 %), zvýšené hladiny aminotransferáz (14,7 %), vyrážka (11,8 %) a bakterie ve sputu (11,8 %).

Závažné nežádoucí účinky u pacientů užívajících ivakaftor zahrnovaly bolest břicha (0,9 %) a zvýšené hladiny aminotransferáz (1,8 %), zatímco u 1,5 % pacientů ve věku od 12 let léčených v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byly hlášeny závažné nežádoucí účinky ve formě vyrážky (viz bod 4.4).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky pozorované u pacientů užívajících ivakaftor v klinických studiích (placebem kontrolovaných a nekontrolovaných studiích), ve kterých se délka expozice ivakaftoru pohybovala v rozmezí 16 týdnů až 144 týdnů. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s uvedenou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	velmi časté
	Nazofaryngitida	velmi časté
	Chřipka*	časté
	Rinitida	časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie*	časté
Psychiatrické poruchy	Deprese	není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	velmi časté
	Závrať	velmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolest ucha	časté
	Ušní diskomfort	časté
	Tinnitus	časté
	Hyperemie bubínku	časté
	Vestibulární porucha	časté
	Otok ucha	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest	velmi časté
	Nazální kongesce	velmi časté
	Abnormální dýchání*	časté
	Rinorea*	časté
	Kongesce sliznic vedlejších nosních dutin	časté
	Faryngeální erytém	časté
	Sípot*	méně časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	velmi časté
	Průjem	velmi časté
	Bolest horní části břicha*	časté
	Flatulence*	časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz	velmi časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy*	velmi časté
	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy*	časté
	Poškození jater†	není známo
	Zvýšení hladiny celkového bilirubinu†	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	velmi časté
	Akné*	časté
	Pruritus*	časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Útvar v prsu	časté
	Zánět prsu	méně časté
	Gynekomastie	méně časté
	Porucha prsní bradavky	méně časté
	Bolest prsní bradavky	méně časté
Vyšetření	Bakterie ve sputu	velmi časté
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi*	časté
	Zvýšený krevní tlak*	méně časté

* Nežádoucí účinek a frekvence hlášeny v klinických studiích s ivakaftorem v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/eleksakaftorem.

† Poškození jater (zvýšení hladin ALT, AST a celkového bilirubinu) hlášené u ivakaftoru v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/eleksakaftorem z údajů po uvedení na trh. Zahrnuje též případ selhání jater vedoucí

k transplantaci u pacienta s preexistující cirhózou a portální hypertenzí. Frekvenci z dostupných údajů nelze určit.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

Během placebem kontrolovaných studií 770-102 a 770-103 u pacientů ve věku od 6 let trvajících 48 týdnů činila incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8násobek, > 5násobek nebo > 3násobek ULN u pacientů léčených ivakaftorem 3,7 %, 3,7 %, respektive 8,3 % a u pacientů s placebem 1,0 %, 1,9 %, respektive 8,7 %. Dva pacienti, z toho jeden užívající placebo a jeden užívající ivakaftor, trvale ukončili léčbu kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz, v obou případech > 8násobek ULN. U žádného z pacientů léčených ivakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3násobek ULN souvisejícímu se zvýšenou hladinou celkového bilirubinu > 1,5násobek ULN. U pacientů léčených ivakaftorem většina případů zvýšených hladin aminotransferáz až do 5násobku ULN ustoupila bez přerušení léčby. U většiny pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz > 5násobek ULN bylo podávání ivakaftoru přerušeno. Ve všech případech, kde bylo podávání ivakaftoru přerušeno kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz a následně bylo znovu zahájeno, bylo možné podávání ivakaftoru úspěšně znovu zahájit (viz bod 4.4).

Během placebem kontrolovaných studií tezakaftoru/ivakaftoru fáze 3 (až 24 týdnů) byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) odpovídajících > 8násobku, > 5násobku nebo > 3násobku ULN 0,2 %, 1,0 %, respektive 3,4 % u pacientů léčených tezakaftorem/ivakaftorem a 0,4 %, 1,0 %, respektive 3,4 % u pacientů s placebem. Jeden pacient (0,2 %) užívající tezakaftor/ivakaftor a 2 pacienti (0,4 %) užívající placebo trvale ukončili léčbu kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz. U žádného z pacientů léčených tezakaftorem/ivakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3 × ULN spojenému se zvýšenou hladinou bilirubinu > 2 × ULN.

Během placebem kontrolované studie ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru fáze 3 trvajících 24 týdnů činily tyto hodnoty 1,5 %, 2,5 % a 7,9 % u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 1,0 %, 1,5 % a 5,5 % u pacientů léčených placebem. Incidence nežádoucích účinků zvýšení aminotransferáz byla 10,9 % u ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 4,0 % u pacientů léčených placebem.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy ukončení léčby ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz (viz bod 4.4).

Případy vyrážky

Ve studii 445-102 byla incidence vyrážky (např. vyrážka, pruritická vyrážka) 10,9 % u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 6,5 % u pacientů léčených placebem. Vyrážka byla obecně mírná až středně závažná. Incidence vyrážky podle pohlaví pacientů byla 5,8 % u mužů a 16,3 % u žen léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 4,8 % u mužů a 8,3 % u žen léčených placebem. U pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byla incidence vyrážky 20,5 % u žen užívajících hormonální antikoncepci a 13,6 % u žen, které hormonální antikoncepci neužívaly (viz bod 4.4).

Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy

Ve studii 445-102 byla incidence maximální hladiny kreatinfosfokinázy > 5 × ULN 10,4 % u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 5,0 % u pacientů léčených placebem. Pozorovaná zvýšení hladin kreatinfosfokinázy byla obecně přechodná a asymptomatická a v mnohých případech jim předcházelo cvičení. Žádný pacient léčený ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nepřerušil léčbu z důvodu zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy.

Zvýšený krevní tlak

Ve studii 445-102 bylo maximální zvýšení průměrného systolického a diastolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě 3,5 mmHg, respektive 1,9 mmHg u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem (výchozí hodnota: 113 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický) a 0,9 mmHg, respektive 0,5 mmHg u pacientů léčených placebem (výchozí hodnota: 114 mmHg systolický a 70 mmHg diastolický).

Podíl pacientů, kteří měli systolický krevní tlak > 140 mmHg nebo diastolický krevní tlak > 90 mmHg alespoň ve dvou případech, byl 5,0 %, respektive 3,0 % u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem oproti 3,5 %, respektive 3,5 % u pacientů léčených placebem.

Pediatrická populace

Ivakaftor v monoterapii

Bezpečnost ivakaftoru v monoterapii byla po dobu 24 týdnů hodnocena u 43 pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců (přičemž 7 z nich bylo mladších než 4 měsíce), u 34 pacientů ve věku od 2 do méně než 6 let, 61 pacientů ve věku od 6 do méně než 12 let a 94 pacientů ve věku od 12 do méně než 18 let.

Bezpečnostní profil je obecně konzistentní mezi pediatrickými pacienty ve věku od 1 měsíce a je také konzistentní s výsledky u dospělých pacientů.

Incidence zvýšených hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) pozorovaných ve studiích 770-103, 770-111 a 770-110 (pacienti ve věku od 6 let do méně než 12 let), studii 770-108 (pacienti ve věku od 2 let do méně než 6 let) a studii 770-124 (pacienti ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců) jsou popsány v tabulce 5. V placebem kontrolovaných studiích byla incidence zvýšených hladin aminotransferáz podobná při léčbě ivakaftorem (15,0 %) jako u pacientů s placebem (14,6 %). Maximální zvýšení hodnot jaterních testů bylo u pediatrických pacientů všeobecně vyšší než u starších pacientů. V rámci všech populací se maximální zvýšení hodnot jaterních testů navrátila do výchozí hodnoty po přerušení léčby a téměř ve všech případech, kde bylo podávání přerušeno kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz a následně znovu zahájeno, bylo možné podávání ivakaftoru úspěšně znovu zahájit (viz bod 4.4). Byly pozorovány případy naznačující pozitivní rechallenge.

Ve studii 770-108 jeden pacient trvale ukončil léčbu ivakaftorem. Ve studii 770-124 měl v kohortě pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 4 měsíců jeden pacient ve věku 1 měsíc (14,3 %) hladiny aminotransferáz ALT > 8 × ULN a AST > 3 až ≤ 5 × ULN, což vedlo k přerušení léčby ivakaftorem (opatření při zvýšených hladinách aminotransferáz viz bod 4.4).

Tabulka 5: Zvýšení aminotransferáz u pacientů ve věku od 1 měsíce do < 12 let léčených ivakaftorem v monoterapii

	n	% pacientů s > 3 × ULN	% pacientů s > 5 × ULN	% pacientů s > 8 × ULN
6 let až < 12 let	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 roky až < 6 let	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 měsíců až < 24 měsíců	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 měsíc < 12 měsíců	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem

Bezpečnost tezakaftoru/ivakaftoru v kombinaci s ivakaftorem byla hodnocena u 124 pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let. Dávka tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg a ivakaftor 150 mg nebyla

v klinických studiích u dětí ve věku od 6 let do méně než 12 let s tělesnou hmotností 30 kg až < 40 kg zkoumána.

Bezpečnostní profil je obecně konzistentní u dětí a dospívajících a je také konzistentní s dospělými pacienty.

Během otevřené studie fáze 3 trvající po dobu 24 týdnů u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let (část B studie 661-113, n = 70) byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8, > 5 a > 3 × ULN 1,4 %, 4,3 % a 10,0 %, v uvedeném pořadí. U žádného pacienta léčeného tezakaftorem/ivakaftorem nedošlo ke zvýšení hladiny aminotransferáz > 3 × ULN spojenému se zvýšením hladiny celkového bilirubinu > 2 × ULN nebo k přerušení léčby tezakaftorem/ivakaftorem z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz. U jednoho pacienta došlo k přerušení léčby z důvodu zvýšených hladin aminotransferáz a následně úspěšnému obnovení léčby tezakaftorem/ivakaftorem (opatření při zvýšených hladinách aminotransferáz viz bod 4.4).

Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem

Údaje o bezpečnosti ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru v kombinaci s ivakaftorem ve studiích 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 a 445 111 byly hodnoceny u 228 pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let. Bezpečnostní profil je obecně konzistentní u pediatrických i dospělých pacientů.

Během studie 445-106 u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8, > 5 a > 3 × ULN 0,0 %, 1,5 % a 10,6 %, v uvedeném pořadí. U žádného pacienta léčeného ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3 × ULN spojenému se zvýšením hladiny celkového bilirubinu > 2 × ULN nebo k přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Během studie 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8, > 5 a > 3 × ULN 1,3 %, 2,7 % a 8,0 %, v uvedeném pořadí. U žádného pacienta léčeného ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3 × ULN spojenému se zvýšením hladiny celkového bilirubinu > 2 × ULN nebo k přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Vyrážka

Během studie 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let se u 15 (20,0 %) subjektů objevila alespoň jednu vyrážka, u 4 (9,8 %) dívek a 11 (32,4 %) chlapců.

Zákal oční čočky

U jednoho pacienta se vyskytl zákal oční čočky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Pro předávkování ivakaftorem neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba předávkování zahrnuje všeobecná podpurná opatření, včetně sledování životních funkcí, jaterních testů a klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX02

Mechanismus účinku

Ivakaftor je potenciátorem proteinu CFTR, tj. v podmínkách *in vitro* ivakaftor zvyšuje otevírání kanálu CFTR, čímž podporuje transport chloridových iontů u specifikovaných mutací ovlivňujících otevírání kanálu (uvedených v bodě 4.1) se sníženou pravděpodobností otevírání kanálu ve srovnání s normálním CFTR. Ivakaftor také potencuje pravděpodobnost otevírání kanálu *R117H-CFTR*, který má jak nízkou pravděpodobnost otevírání (*gating*), tak sníženou amplitudu proudu v kanálu (vodivost). Mutace *G970R* způsobuje defektní sestřih exonu, což vede k tomu, že na buněčném povrchu je malé až žádné množství proteinu CFTR. Tím lze vysvětlit výsledky pozorované u subjektů s touto mutací ve studii 770-111 (viz Farmakodynamické účinky a Klinická účinnost a bezpečnost).

Reakce *in vitro* pozorované v experimentech s jednotlivými kanálky metodou terčíkového zámku na membráně z buněk hlodavců exprimujících mutantní formy CFTR neodpovídají nutně farmakodynamické odpovědi *in vivo* (např. množství chloridových iontů v potu) nebo klinickému přínosu. Přesný mechanismus, který vede k tomu, že ivakaftor potencuje otevírací aktivitu u normálních a některých mutantních forem CFTR v tomto systému, nebyl zcela objasněn.

Farmakodynamické účinky

Ivakaftor v monoterapii

Ve studiích 770-102 a 770-103 u pacientů s mutací *G551D* na jedné alele genu *CFTR* vedlo podávání ivakaftoru k rychlému (15 dní), výraznému (průměrná změna množství chloridových iontů v potu oproti počáteční hodnotě po 24 týdnech činila -48 mmol/l [95% CI: -51, -45], respektive -54 mmol/l [95% CI: -62, -47]) a trvalému (i po 48 týdnech) snížení koncentrace chloridových iontů v potu.

V části 1 studie 770-111 u pacientů s mutací v genu *CFTR* ovlivňující otevírání kanálu jinou než *G551D* vedla léčba ivakaftorem k rychlé (15 dní) a výrazné průměrné změně množství chloridových iontů v potu oproti počáteční hodnotě, která po 8 týdnech léčby činila -49 mmol/l (95% CI: -57, -41). U pacientů s mutací *G970R* v genu *CFTR* však byla průměrná (SD) absolutní změna v množství chloridových iontů v potu v 8. týdnu -6,25 (6,55) mmol/l. V části 2 studie byly pozorovány podobné výsledky jako v části 1. Při následné návštěvě po 4 týdnech (za 4 týdny od ukončení podávání ivakaftoru) měly průměrné hodnoty množství chloridových iontů v potu v každé skupině tendenci k návratu k hodnotám před léčbou.

Ve studii 770-110 u pacientů s CF ve věku od 6 let, kteří měli mutaci *R117H* v genu *CFTR*, byl léčebný rozdíl v průměrné změně množství chloridových iontů v potu po 24 týdnech léčby oproti počáteční hodnotě -24 mmol/l (95% CI: -28, -20). V analýzách podskupin podle věku byl léčebný rozdíl u pacientů ve věku od 18 let -21,87 mmol/l (95% CI: -26,46; -17,28) a u pacientů ve věku od 6 do 11 let -27,63 mmol/l (95% CI: -37,16; -18,10). Do této studie byli zařazeni dva pacienti ve věku od 12 do 17 let.

Ve studii 770-108 bylo pacientům ve věku od 2 do méně než 6 let s mutací ovlivňující otevírání kanálu alespoň na jedné alele genu *CFTR* podáváno buď 50 mg nebo 75 mg ivakaftoru dvakrát denně, průměrná absolutní změna chloridových iontů v potu po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě byla -47 mmol/l (95% CI: -58, -36).

Ve studii 770-124 u pacientů s CF ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců byla průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě -62,0 mmol/l (95% CI: -71,6; -52,4). Výsledky byly konzistentní ve věkových kohortách

u pacientů ve věku od 12 měsíců do méně než 24 měsíců, od 6 měsíců do méně než 12 měsíců a od 4 měsíců do méně než 6 měsíců.

Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem

Ve studii 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let, kteří jsou homozygotní nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotní nosiči mutace *F508del* a mutace s minimální funkcí, byla průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě -57,9 mmol/l (95% CI: -61,3; -54,6).

Klinická účinnost a bezpečnost

Ivakaftor v monoterapii

Studie 770-102 a 770-103: studie u pacientů s CF s mutací ovlivňující otevírání kanálu G551D

Účinnost ivakaftoru byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických studiích fáze 3 u klinicky stabilních pacientů s CF, kteří měli mutaci *G551D* v genu *CFTR* nejméně na jedné alele a měli $FEV_1 \geq 40$ % předpokládaných hodnot.

V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 do skupin, ve kterých bylo podáváno buď 150 mg ivakaftoru, nebo placebo, a to každých 12 hodin s jídlem s obsahem tuku po dobu 48 týdnů a souběžně s jejich předepsanou léčbou CF (například s tobramycinem, dornasou alfa). Používání inhalovaného hypertonického roztoku chloridu sodného nebylo povoleno.

Studie 770-102 hodnotila 161 pacientů ve věku od 12 let; 122 (75,8 %) pacientů mělo mutaci *F508del* na druhé alele. Na začátku studie užívali pacienti ve skupině s placebem některé léčivé přípravky s vyšší frekvencí než pacienti ve skupině s ivakaftorem. Tyto léčivé přípravky zahrnovaly dornasu alfa (73,1 % oproti 65,1 %), salbutamol (53,8 % oproti 42,2 %), tobramycin (44,9 % oproti 33,7 %) a salmeterol/flutikazon (41,0 % oproti 27,7 %). Na začátku činila průměrná předpokládaná hodnota FEV_1 63,6 % (rozmezí: 31,6 % až 98,2 %) a průměrný věk byl 26 let (rozmezí: 12 až 53 let).

Studie 770-103 hodnotila 52 pacientů ve věku při skríningu od 6 do 11 let; průměrná tělesná hmotnost (SD) byla 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientů mělo mutaci *F508del* na druhé alele. Na začátku činila průměrná předpokládaná hodnota FEV_1 84,2 % (rozmezí: 44,0 % až 133,8 %) a průměrný věk byl 9 let (rozmezí: 6 až 12 let); 8 (30,8 %) pacientů ve skupině s placebem a 4 (15,4 %) pacienti ve skupině s ivakaftorem měli hodnotu FEV_1 nižší než 70 % předpokládané hodnoty na začátku.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla v obou studiích průměrná absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1 po 24 týdnech léčby oproti počáteční hodnotě.

Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné absolutní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1 po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil 10,6 procentních bodů (8,6; 12,6) ve studii 770-102 a 12,5 procentních bodů (6,6; 18,3) ve studii 770-103. Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné relativní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1 po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil 17,1 % (13,9; 20,2) ve studii 770-102 a 15,8 % (8,4; 23,2) ve studii 770-103. Průměrná změna FEV_1 po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě (v litrech) činila 0,37 l ve skupině s ivakaftorem a 0,01 l ve skupině s placebem ve studii 770-102 a 0,30 l ve skupině s ivakaftorem a 0,07 l ve skupině s placebem ve studii 770-103. V obou studiích byla zlepšení FEV_1 na začátku rychlá (po 15 dnech) a trvalá po dobu 48 týdnů.

Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné absolutní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1 po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil u pacientů ve věku od 12 do 17 let 11,9 procentních bodů (5,9; 17,9) ve studii 770-102. Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné absolutní změně (95% CI) v procentech vyjádřených

předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil 6,9 procentních bodů (-3,8; 17,6) ve studii 770-103, u pacientů s počáteční předpokládanou hodnotou FEV₁ vyšší než 90 %.

Výsledky týkající se klinicky významných sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Vliv ivakaftoru na další cílové parametry účinnosti ve studiích 770-102 a 770-103

Cílový parametr	Studie 770-102		Studie 770-103	
	Léčebný rozdíl ^a (95% CI)	Hodnota <i>p</i>	Léčebný rozdíl ^a (95% CI)	Hodnota <i>p</i>
Průměrná absolutní změna oproti počáteční hodnotě ve skóre respirační domény v CFQ-R^b (body)^c				
Po 24 týdnech	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Po 48 týdnech	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativní riziko plicní exacerpace				
Po 24 týdnech	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Po 48 týdnech	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Průměrná absolutní změna tělesné hmotnosti oproti počáteční hodnotě (kg)				
K 24. týdnu	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Ke 48. týdnu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Průměrná absolutní změna BMI oproti počáteční hodnotě (kg/m²)				
K 24. týdnu	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Ke 48. týdnu	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Průměrná změna oproti počáteční hodnotě v z-skóre				
z-skóre tělesné hmotnosti k věku ke 48. týdnu ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
z-skóre BMI k věku ke 48. týdnu ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

CI: interval spolehlivosti; NA: neanalyzováno z důvodu nízké incidence příhod

^a Léčebný rozdíl = účinek ivakaftoru – účinek placeba

^b CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu hodnotící míru kvality života spojené se zdravím specifickou pro onemocnění CF.

^c Údaje pro studii 770-102 byly shromážděny z CFQ-R pro dospělé/dospívající a z CFQ-R pro děti ve věku od 12 do 13 let; údaje pro studii 770-103 byly získány z CFQ-R pro děti ve věku od 6 do 11 let.

^d Poměr rizik pro dobu do první plicní exacerpace

^e U pacientů mladších 20 let věku (růstové diagramy CDC)

Studie 770-111: studie u pacientů s CF s mutací ovlivňující otevírání kanálu jinou než G551D

Studie 770-111 sestávala ze dvou částí: randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, zkřížené studie fáze 3 (část 1) následované otevřeným prodloužením trvajícím 16 týdnů (část 2).

V této studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost ivakaftoru u pacientů s CF ve věku od 6 let, kteří měli mutaci G970R nebo mutaci ovlivňující otevírání kanálu v genu *CFTR* jinou než G551D (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P nebo G1349D).

V části 1 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 do skupin, ve kterých bylo podáváno buď 150 mg ivakaftoru, nebo placebo, a to každých 12 hodin s jídlem s obsahem tuku po dobu 8 týdnů a souběžně s jejich předepsanou léčbou CF. Po vymývacím (*wash-out*) období trvajícím 4 až 8 týdnů přešli pacienti na dalších 8 týdnů na druhou léčbu. Používání inhalovaného hypertonického solného roztoku nebylo povoleno. V části 2 byl všem pacientům podáván ivakaftor, jak bylo indikováno v části 1, po

dobu dalších 16 týdnů. Nepřetržitá léčba ivakaftorem trvala 24 týdnů u pacientů randomizovaných do léčebné sekvence s placebem/ivakaftorem části 1 a 16 týdnů u pacientů randomizovaných do léčebné sekvence s ivakaftorem/placebem části 1.

Do studie bylo zařazeno třicet devět pacientů (průměrný věk 23 let) s počáteční předpokládanou hodnotou $FEV_1 \geq 40\%$ (průměrná předpokládaná hodnota FEV_1 78 % [rozmezí: 43 % až 119 %]). Šedesát dva procent (24/39) z těchto pacientů bylo nositeli mutace *F508del* na druhé alele *CFTR*. Celkem 36 pacientů pokračovalo do části 2 (18 v každé léčebné sekvenci).

V části 1 studie 770-111 byla průměrná v procentech vyjádřená předpokládaná hodnota FEV_1 na začátku studie u pacientů užívajících placebo 79,3 %, zatímco u pacientů léčených ivakaftorem byla tato hodnota 76,4 %. Průměrné celkové hodnoty po zahájení studie byly 76,0 %, resp. 83,7 %. Průměrná absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV_1 po 8 týdnech oproti počáteční hodnotě (primární cílový parametr účinnosti) byla 7,5 % při léčbě ivakaftorem a -3,2 % při léčbě placebem. Pozorované léčebné rozdíly (95% CI) mezi ivakaftorem a placebem byl 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Účinek ivakaftoru v celkové populaci ve studii 770-111 (zahrnující sekundární cílové parametry absolutní změny v BMI v 8. týdnu léčby a absolutní změny ve skóre respirační domény v dotazníku CFQ-R po 8 týdnech léčby) a ve skupinách podle jednotlivých mutací (absolutní změny množství chloridových iontů v potu a v procentech vyjádřených předpokládaných hodnotách FEV_1 v 8. týdnu) je uveden v tabulce 7. Na základě klinické (v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1) a farmakodynamické (množství chloridových iontů v potu) odpovědi na ivakaftor nemohla být stanovena účinnost u pacientů s mutací *G970R*.

Tabulka 7: Vliv ivakaftoru z hlediska parametrů účinnosti v celkové populaci a u pacientů se specifickými mutacemi *CFTR*

Absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1	BMI (kg/m^2)	Skóre respirační domény v CFQ-R (body)
Po 8 týdnech	K 8. týdnu	Po 8 týdnech
Všichni pacienti (n = 39) Výsledky uvedeny jako průměrná (95% CI) změna oproti počáteční hodnotě u pacientů léčených ivakaftorem vs. placebem:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)

Skupiny pacientů podle typů mutací (n)		
Výsledky uvedeny jako průměrná (minimum, maximum) změna oproti počáteční hodnotě u pacientů léčených ivakaftorem k 8. týdnu*:		
Mutace (n)	Absolutní změna množství chloridových iontů v potu (mmol/l)	Absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1 (procentní body)
	K 8. týdnu	K 8. týdnu
<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)

* Statistické testování nebylo provedeno z důvodu nízkého počtu jednotlivých mutací ve skupinách.

[†] Odráží výsledky od jednoho pacienta s mutací *G551S* s údajem k časovému bodu v 8. týdnu.

^{††} n = 3 v případě analýzy absolutní změny množství chloridových iontů v potu.

[#] Způsobuje defektní sestřih exonu, což vede k tomu, že na buněčném povrchu je malé až žádné množství proteinu CFTR.

V části 2 studie 770-111 byla průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV_1 po 16 týdnech (u pacientů randomizovaných v části 1 do léčebné sekvence s ivakaftorem/placebem) nepřetržitě léčby ivakaftorem 10,4 % (13,2 %). Průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV_1 při následné návštěvě za 4 týdny od ukončení podávání ivakaftoru oproti 16. týdnu v části 2 byla -5,9 % (9,4 %). U pacientů randomizovaných v části 1 do léčebné sekvence s placebem/ivakaftorem byla po dalších 16 týdnech léčby ivakaftorem další průměrná (SD) změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV_1 3,3 % (9,3 %). Průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV_1 při následné návštěvě za 4 týdny od ukončení podávání ivakaftoru oproti 16. týdnu v části 2 byla -7,4 % (5,5 %).

Studie 770-104: studie u pacientů s CF s mutací *F508del* v genu *CFTR*

Studie 770-104 (část A) byla dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie ivakaftoru (150 mg každých 12 hodin) fáze 2 s paralelními skupinami trvající 16 týdnů u 140 pacientů s CF ve věku od 12 let, kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR* a měli $FEV_1 \geq 40$ % předpokládaných hodnot, randomizovaných v poměru 4:1.

Průměrná absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1 po 16 týdnech oproti počáteční hodnotě (primární cílový parametr účinnosti) byla 1,5 procentních bodů ve skupině s ivakaftorem a -0,2 procentního bodu ve skupině s placebem. Odhadovaný léčebný rozdíl ivakaftoru

oproti placebo činil 1,7 procentních bodů (95% CI: -0,6; 4,1); tento rozdíl nebyl statisticky významný ($P = 0,15$).

Studie 770-105: otevřené prodloužení studie

Ve studii 770-105 byli pacienti, kteří dokončili léčbu placebem ve studiích 770-102 a 770-103, převedeni na ivakaftor, zatímco pacienti, kteří byli léčeni ivakaftorem, jej nadále dostávali po dobu minimálně 96 týdnů, tj. délka léčby ivakaftorem byla nejméně 96 týdnů ve skupině pacientů placebo/ivakaftor a nejméně 144 týdnů ve skupině pacientů ivakaftor/ivakaftor.

Sto čtyřicet čtyři (144) pacientů ze studie 770-102 bylo zařazeno do studie 770-105, 67 do skupiny placebo/ivakaftor a 77 do skupiny ivakaftor/ivakaftor. Čtyřicet osm (48) pacientů ze studie 770-103 bylo zařazeno do studie 770-105, 22 do skupiny placebo/ivakaftor a 26 do skupiny ivakaftor/ivakaftor.

V tabulce 8 jsou uvedeny výsledky průměrné (SD) absolutní změny v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ pro obě skupiny pacientů. Počáteční předpokládané hodnoty FEV₁ vyjádřené v procentech u pacientů ve skupině placebo/ivakaftor byly získány ze studie 770-105, zatímco u pacientů ve skupině ivakaftor/ivakaftor byly počáteční hodnoty získány ze studií 770-102 a 770-103.

Tabulka 8: Účinek ivakaftoru na předpokládanou hodnotu FEV₁ vyjádřenou v procentech ve studii 770-105

Původní studie a léčebná skupina	Trvání léčby ivakaftorem (týdny)	Absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV ₁ (procentní body) oproti počáteční hodnotě	
		n	Průměr (SD)
Studie 770-102			
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)
Studie 770-103			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Léčba probíhala během zaslepené, kontrolované studie fáze 3 trvající 48 týdnů.

[†] Změna oproti počáteční hodnotě před zahájením studie po 48 týdnech léčby placebem.

Při porovnání průměrné (SD) absolutní změny v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ s počáteční hodnotou ze studie 770-105 u pacientů ve skupině ivakaftor/ivakaftor ($n = 72$), kteří přešli ze studie 770-102, byla průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ 0,0 % (9,05), zatímco u pacientů ve skupině ivakaftor/ivakaftor ($n = 25$), kteří přešli ze studie 770-103, byla tato hodnota 0,6 % (9,1). To ukazuje, že pacienti ve skupině ivakaftor/ivakaftor udrželi zlepšení v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁, pozorované ve 48. týdnu původní studie (den 0 až 48. týden), až do 144. týdne. Ve studii 770-105 (48. týden až 144. týden) nebyla pozorována žádná další zlepšení.

Anualizovaná míra plicní exacerbace u pacientů ve skupině placebo/ivakaftor ze studie 770-102 byla v úvodní studii, kdy pacienti užívali placebo, vyšší (1,34 příhod/rok) než v průběhu následné studie 770-105, kdy pacienti přešli na léčbu ivakaftorem (0,48 příhod/rok od 1. dne do 48. týdne a 0,67 příhod/rok od 48. týdne do 96. týdne). Anualizovaná míra plicní exacerbace u pacientů ve skupině ivakaftor/ivakaftor ze studie 770-102 byla 0,57 příhod/rok od 1. dne až do 48. týdne, když

pacienti užívali ivakaftor. Po přechodu pacientů do studie 770-105 byla anualizovaná míra plicní exacerbace 0,91 příhod/rok od 1. dne do 48. týdne a 0,77 příhod/rok od 48. týdne do 96. týdne.

U pacientů, kteří přešli ze studie 770-103, byl počet příhod obecně nízký.

Studie 770-110: studie u pacientů s CF s mutací R117H v genu CFTR

Ve studii 770-110 bylo hodnoceno 69 pacientů ve věku od 6 let; 53 (76,8 %) pacientů mělo mutaci *F508del* na druhé alele. Potvrzené *R117H* poly-T varianty byly *5T* u 38 pacientů a *7T* u 16 pacientů. Na začátku studie byla průměrná předpokládaná hodnota FEV₁ 73 % (rozmezí: 32,5 % až 105,5 %) a průměrný věk byl 31 let (rozmezí: 6 až 68 let). Průměrná absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě (primární cílový parametr účinnosti) byla 2,57 procentních bodů ve skupině s ivakaftorem a 0,46 procentních bodů ve skupině s placebem. Odhadovaný léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebu byl 2,1 procentního bodu (95% CI: -1,1; 5,4).

Předem plánovaná analýza podskupin byla provedena u pacientů ve věku od 18 let (26 pacientů léčených placebem a 24 pacientů léčených ivakaftorem). Léčba ivakaftorem vedla k průměrné absolutní změně v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 24 týdnech o 4,5 procentních bodů ve skupině s ivakaftorem oproti -0,46 procentních bodů ve skupině s placebem. Odhadovaný léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebu byl 5,0 procentních bodů (95% CI: 1,1; 8,8).

V analýze podskupin u pacientů s potvrzenou genetickou variantou *R117H-5T* byl rozdíl v průměrné absolutní změně v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě mezi ivakaftorem a placebem 5,3 % (95% CI: 1,3; 9,3). U pacientů s potvrzenou genetickou variantou *R117H-7T* byl léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem 0,2 % (95% CI: -8,1; 8,5).

V případech sekundárních parametrů účinnosti nebyly pozorovány žádné léčebné rozdíly mezi ivakaftorem a placebem u absolutní změny BMI ve 24. týdnu nebo doby do první plicní exacerbace. Léčebné rozdíly byly pozorovány v absolutní změně skóre respirační domény v dotazníku CFQ-R ve 24. týdnu (léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebu byl 8,4 [95% CI: 2,2; 14,6] bodů) a průměrné změně množství chloridových iontů v potu oproti počáteční hodnotě (viz Farmakodynamické účinky).

Studie 770-108: studie u pediatrických pacientů s CF ve věku od 2 do méně než 6 let s mutací G551D nebo jinou mutací ovlivňující otevírání kanálu

Farmakokinetický profil, bezpečnost a účinnost ivakaftoru byly posuzovány u 34 pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let s CF, kteří měli mutaci *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* nebo *S549R* v genu *CFTR*, v nekontrolované studii s ivakaftorem trvající 24 týdnů (pacientům s tělesnou hmotností menší než 14 kg bylo podáváno 50 mg ivakaftoru a pacientům s tělesnou hmotností 14 kg nebo větší 75 mg ivakaftoru). Ivakaftor byl podáván perorálně každých 12 hodin s jídlem s obsahem tuku a souběžně s jejich předepsanou léčbou CF.

Věk pacientů ve studii 770-108 se pohyboval od 2 do méně než 6 let (průměrný věk 3 roky). Dvacet šest pacientů z 34 pacientů zařazených do studie (76,5 %) mělo genotyp *CFTR G551D/F508del*; pouze 2 pacienti měli jinou mutaci než *G551D* (*S549N*). Průměrná počáteční hodnota (SD) chloridových iontů v potu (n = 25) byla 97,88 mmol/l (14,00). Průměrná počáteční hodnota (SD) elastázy-1 ve stolici (n = 27) byla 28 µg/g (95).

Primární cílový parametr bezpečnosti byl hodnocen za 24 týdnů (viz bod 4.8). Sekundární a exploratorní cílové parametry účinnosti byly absolutní změna množství chloridových iontů v potu za 24 týdnů léčby oproti počáteční hodnotě, absolutní změna tělesné hmotnosti oproti počáteční hodnotě, body mass index (BMI) a tělesná výška (podložené z-skóre tělesné hmotnosti, BMI a tělesné výšky) za 24 týdnů léčby a stanovení pankreatické funkce, např. elastázy1 ve stolici. Údaje o předpokládané hodnotě FEV₁ vyjádřené v procentech (exploratorní cílový parametr) byly dostupné u 3 pacientů ve skupině s 50 mg ivakaftoru a u 17 pacientů ve skupině se 75 mg ivakaftoru.

Průměrná (SD) celková (kombinovaná pro obě skupiny s různými dávkami ivakaftoru) absolutní změna BMI za 24 týdnů oproti počáteční hodnotě byla 0,32 kg/m² (0,54) a průměrná (SD) celková změna z-skóre BMI podle věku byla 0,37 (0,42). Průměrná (SD) celková změna z-skóre tělesné výšky podle věku byla -0,01 (0,33). Průměrná (SD) celková změna v hladině elastázy-1 ve stolici (n = 27) oproti výchozí hodnotě byla 99,8 µg/g (138,4). Šest pacientů s počátečními hodnotami pod 200 µg/g dosáhlo ve 24. týdnu hodnoty ≥ 200 µg/g. Průměrná (SD) celková změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ za 24 týdnů oproti počáteční hodnotě (exploratorní cílový parametr) byla 1,8 (17,81).

Studie 770-124: studie u pediatrických pacientů s CF ve věku do méně než 24 měsíců

Farmakokinetika a bezpečnost ivakaftoru u pacientů s CF ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců byly posuzovány v otevřené studii s jedním ramenem trvající 24 týdnů (pouze část B), kde bylo zahrnuto 19 pacientů ve věku od 12 měsíců do méně než 24 měsíců (průměrný věk na počátku studie 15,2 měsíce), 11 pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 12 měsíců, 6 pacientů ve věku od 4 měsíců do méně než 6 měsíců, a 7 pacientů (část A/B) ve věku od 1 měsíce do méně než 4 měsíců a byli léčeni ivakaftorem podle jejich věku a tělesné hmotnosti. Průměrný věk na začátku studie byl pro každou kohortu 15,2 měsíce, 9,0 měsíce, 4,5 měsíce a 1,9 měsíce, v uvedeném pořadí.

Primární cílový parametr v části B a v části A/B byla bezpečnost v průběhu 24 týdnů. Farmakokinetika a absolutní změna množství chloridových iontů v potu oproti počáteční hodnotě za 24 týdnů léčby (viz Farmakodynamické účinky) byly sekundární cílové parametry. Terciární cílové parametry zahrnovaly měření účinnosti, např. stanovení elastázy-1 ve stolici a měření růstových parametrů.

Pro pacienty ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců, u kterých byly k dispozici hodnoty z počátku studie i z 24. týdne, jsou průměrné (SD) hodnoty z-skóre tělesné hmotnosti podle věku, z-skóre délky podle věku a z-skóre délky podle tělesné hmotnosti uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9: Účinek ivakaftoru na hodnoty růstových parametrů na počátku studie a ve 24. týdnu u pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců

Parametr	Počet pacientů	Na počátku studie		Absolutní změna ve 24. týdnu	
		Průměr (SD)	Medián (min., max.)	Průměr (SD)	Medián (min., max.)
Z-skóre tělesné hmotnosti podle věku	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54; 2,66]
Z-skóre délky podle věku	40	-0,03 (1,11)	-0,03 [-1,99; 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81; 3,38]
Z-skóre délky podle tělesné hmotnosti	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04; 2,22]

Mezi pacienty ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců byla u 24 subjektů zjištěna na počátku studie nedostatečnost pankreatu (definovaná jako hodnota elastázy-1 ve stolici < 200 µg/g), 14 subjektů mělo hodnotu elastázy-1 nad 200 µg/g ve 24. týdnu. V celkové populaci části B a části A/B byl medián (min., max.) hodnot fekální elastázy-1 (µg/g) na počátku 55,5 (7,5; 500,0). Medián (min.; max.) absolutní změny hodnot elastázy-1 ve stolici oproti výchozí hodnotě (n = 40) do 24. týdne (n = 33) byl 126,0 (-23,0; 423,5).

Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elekaftorem

Účinnost a bezpečnost ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elekaftorem u pacientů ve věku od 12 let byla prokázána ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 (pacienti byli heterozygotní nosiči *F508del* a mutace s minimální funkcí na druhé alele, n = 403) a aktivně kontrolovaných (pacienti byli homozygotní nosiči *F508del*,

n = 107, nebo heterozygotní nosiči *F508del* a mutace na druhé alele s defektem otevírání kanálků (*gating*) nebo reziduální aktivitou CFTR, n = 258) studiích trvajících 24, 4 a 8 týdnů, v uvedeném pořadí. Pacienti ze všech studií byli způsobilí ke vstupu do otevřených, pokračovacích dlouhodobých prodloužení studií (studie 445-105 nebo studie 445-110). Další údaje týkající se kombinace ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor najdete v příslušném souhrnu údajů o přípravku.

Pediatrická populace

Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem

Farmakokinetika a bezpečnost u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let (n = 66) a u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let (n = 75), kteří mají nejméně jednu mutaci *F508del*, byly hodnoceny ve dvou otevřených studiích trvajících 24 týdnů (studie 445-106 resp. studie 445-111). Další údaje naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující kombinaci ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ivakaftoru je u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů s CF podobná.

Po perorálním podání jedné dávky 150 mg zdravým dobrovolníkům v nasyceném stavu činily průměrné hodnoty ($\pm$ SD) AUC a $C_{\max}$ 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{hod}/\text{ml}$, respektive 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po podávání dávek každých 12 hodin bylo plazmatických koncentrací ivakaftoru v ustáleném stavu dosaženo po 3 až 5 dnech, přičemž akumulací koeficient se pohyboval od 2,2 do 2,9.

Absorpce

Po opakovaném perorálním podávání ivakaftoru se expozice ivakaftoru všeobecně zvýšila u dávek od 25 mg každých 12 hodin do 450 mg každých 12 hodin. Při podávání s jídlem s obsahem tuků se expozice ivakaftoru zvýšila přibližně 2,5násobně až 4násobně. Při podání s tezakaftorem a elexakaftorem bylo zvýšení AUC podobné (přibližně 3násobné, resp. 2,5násobné až 4násobné). Proto se má ivakaftor podávat v monoterapii nebo v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem podávat s jídlem s obsahem tuku. Medián (rozmezí) hodnot $t_{\max}$ činí přibližně 4,0 (3,0; 6,0) hodin při podání s jídlem.

Ivakaftor ve formě granulí (sáčky 2 $\times$ 75 mg) měl při podávání s jídlem s obsahem tuku zdravým dospělým subjektům podobnou biologickou dostupnost jako tableta o síle 150 mg. Poměr geometrických průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců (90% CI) granulí oproti tabletám byl 0,951 (0,839; 1,08) pro $\text{AUC}_{0-\infty}$ a 0,918 (0,750; 1,12) pro $C_{\max}$. Účinek jídla na absorpci ivakaftoru je u obou forem, tj. tablet a granulí, podobný.

Distribuce

Ivakaftor se přibližně z 99 % váže na plazmatické bílkoviny, primárně na alfa-1-kyselé glykoprotein a albumin. Ivakaftor se neváže na lidské červené krvinky. Po perorálním podávání ivakaftoru v dávce 150 mg každých 12 hodin po dobu 7 dní u zdravých dobrovolníků v nasyceném stavu byla průměrná hodnota ($\pm$ SD) zdánlivého distribučního objemu 353 (122) l.

Biotransformace

Ivakaftor je u člověka výrazně metabolizován. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačují, že je ivakaftor primárně metabolizován enzymem CYP3A. Hlavními dvěma metabolity ivakaftoru u člověka jsou M1 a M6. M1 má přibližně šestinovou potenci ivakaftoru a považuje se za farmakologicky aktivní. M6 má méně než padesátinovou potenci ivakaftoru a nepovažuje se za farmakologicky aktivní.

Účinek heterozygotního genotypu CYP3A4*22 na expozici ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru je konzistentní s účinkem souběžného podávání slabého inhibitoru CYP3A4, které není klinicky

relevantní. Není nutná žádná úprava dávek ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru. Očekává se, že účinek u pacientů s homozygotním genotypem CYP3A4*22 je silnější. Nicméně, u těchto pacientů nejsou k dispozici žádné údaje.

Eliminace

Po perorálním podání u zdravých dobrovolníků se většina ivakaftoru (87,8 %) po metabolické přeměně vylučovala ve stolici. Hlavní metabolity M1 a M6 tvořily přibližně 65 % celkové vyloučené dávky (22 % jako M1 a 43 % jako M6). Byla zaznamenána zanedbatelná exkrece ivakaftoru močí v podobě nezměněné parentální látky. Zdánlivý terminální poločas po podání jedné dávky v nasyceném stavu byl přibližně 12 hodin. Zdánlivá clearance (CL/F) ivakaftoru byla u zdravých subjektů a pacientů s CF podobná. Průměrná hodnota ($\pm$ SD) CL/F u jedné dávky 150 mg byla u zdravých subjektů 17,3 (8,4) l/hod.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ivakaftoru je s ohledem na čas nebo dávku pohybující se v rozmezí od 25 mg do 250 mg obecně lineární.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Po jedné dávce 150 mg ivakaftoru vykázali dospělí pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Pugh, skóre 7 až 9) podobnou hodnotu $C_{\max}$ (průměr [$\pm$ SD] 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), ale přibližně 2násobný nárůst hodnoty $\text{AUC}_{0-\infty}$ ivakaftoru (průměr [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{hod/ml}$) ve srovnání se zdravými subjekty se stejnými demografickými charakteristikami. Simulace pro předpovězení expozice ivakaftoru v ustáleném stavu ukázaly, že snížením dávky ze 150 mg po 12 hodinách na 150 mg jednou denně budou mít dospělí se středně těžkou poruchou funkce jater srovnatelné hodnoty $C_{\min}$ v ustáleném stavu jako dospělí bez poruchy funkce jater při dávkování 150 mg po 12 hodinách.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Pugh, skóre 7 až 9) se AUC ivakaftoru zvýšila přibližně o 50 % po 10denním opakovaném podání ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru.

Vliv těžké poruchy funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh, skóre 10 až 15) na farmakokinetiku ivakaftoru nebo v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nebyl hodnocen. Míra zvýšení expozice u těchto pacientů je neznámá, ale očekává se, že bude vyšší, než bylo pozorováno u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Pokyny pro správné použití a úpravu dávky najdete v tabulce 3 v bodě 4.2.

Porucha funkce ledvin

Studie farmakokinetiky ivakaftoru nebyly u pacientů s poruchou funkce ledvin provedeny. Ve studii farmakokinetiky u člověka byla zaznamenána minimální eliminace ivakaftoru a jeho metabolitů močí (v moči bylo zjištěno jen 6,6 % z celkové radioaktivity). Byla zaznamenána zanedbatelná exkrece ivakaftoru močí v podobě nezměněné parentální látky (méně než 0,01 % po podání jedné perorální dávky 500 mg).

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin nejsou doporučeny žádné úpravy dávky. Doporučuje se však postupovat s opatrností při podávání ivakaftoru pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) nebo v konečném stadiu renálního onemocnění (viz body 4.2 a 4.4).

Rasa

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy rasa neměla klinicky významný účinek na farmakokinetiku ivakaftoru u pacientů europoidní rasy (n = 379) a jiné než europoidní rasy (n = 29).

Pohlaví

Farmakokinetické parametry ivakaftoru jsou u mužů a žen podobné.

Starší pacienti

Do klinických studií ivakaftoru v monoterapii nebyl zařazen dostatečný počet pacientů ve věku od 65 let, aby bylo možné určit, zda jsou nebo nejsou farmakokinetické parametry podobné jako u mladších dospělých pacientů.

Pediatrická populace

Předpokládaná expozice ivakaftoru vycházející z pozorovaných koncentrací ivakaftoru ve studiích fáze 2 a 3, stanovená za použití kompartmentové analýzy, je uvedena podle věkových skupin v tabulce 10.

Tabulka 10: Průměrná (SD) expozice ivakaftoru podle věkových skupin

Věková skupina	Dávka	C _{min, ss} (μg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (μg hod/ml)
Pacienti ve věku od 1 měsíce do méně než 2 měsíců (≥ 3 kg)*	13,4 mg po 24 h	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
Pacienti ve věku od 2 měsíců do méně než 4 měsíců (≥ 3 kg)*	13,4 mg po 12 h	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
Pacienti ve věku od 4 měsíců do méně než 6 měsíců (≥ 5 kg)*	25 mg po 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
Pacienti ve věku od 6 měsíců do méně než 12 měsíců (≥ 5 kg až < 7 kg) [‡]	25 mg po 12 h	0,336	5,41
Pacienti ve věku od 6 měsíců do méně než 12 měsíců (7 kg až < 14 kg)	50 mg po 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
Pacienti ve věku od 12 měsíců do méně než 24 měsíců (7 kg až < 14 kg)	50 mg po 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
Pacienti ve věku od 12 měsíců do méně než 24 měsíců (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg po 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
Pacienti ve věku od 2 do 5 let (< 14 kg)	50 mg po 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
Pacienti ve věku od 2 do 5 let (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg po 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
Pacienti ve věku od 6 do 11 let [§] (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg po 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
Pacienti ve věku od 6 do 11 let [†] (≥ 25 kg)	150 mg po 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
Pacienti ve věku od 12 do 17 let	150 mg po 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Dospělí (≥ 18 let)	150 mg po 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacienti ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců byli v gestačním věku ≥ 37 týdnů.

[†] Expozice pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 4 měsíců jsou odhadnuté na základě simulací z farmakokinetického modelu založeného na fyziologii, ve kterém byly použity údaje získané v této věkové skupině.

[‡] Hodnoty založené na údajích od jednoho pacienta; směrodatná odchylka nebyla udána.

[§] Expozice pacientů ve věku od 6 let do 11 let jsou odhadnuté na základě simulace z populačního farmakokinetického modelu, ve kterém byly použity údaje získané v této věkové skupině.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Těhotenství a fertilita

Ivakaftor je spojován s mírným poklesem hmotnosti semenných váčků, se snížením celkového indexu fertility a počtu březostí u samic pářících se s léčenými samci a významným snížením počtu žlutých tělísek a implantačních míst s následným snížením průměrné velikosti vrhu a průměrného počtu životaschopných embryí na vrh léčených samic. Dávka, při které ještě nebyl pozorován nežádoucí účinek (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) na zjišťované parametry fertility je na úrovni expozice odpovídající přibližně 4násobku systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů, při podávání ivakaftoru v monoterapii, u dospělých lidí při maximální doporučené dávce pro člověka (*Maximum Recommended Human Dose* – MRHD). U březích potkanů a králíků byl pozorován přestup ivakaftoru přes placentu.

Perinatální a postnatální vývoj

Ivakaftor snižoval indexy přežití a laktace a způsobil snížení tělesné hmotnosti mláďat. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků je na úrovni expozice odpovídající přibližně 3násobku systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů, při podávání ivakaftoru v monoterapii, u dospělých lidí při MRHD.

Studie u juvenilních zvířat

Nálezy katarakty byly pozorovány u juvenilních potkanů, kterým byly od 7. do 35. dne po porodu podávány dávky ivakaftoru odpovídající expozici 0,22násobku MRHD vycházející ze systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů, při podávání ivakaftoru v monoterapii. Tento nálezy nebyl pozorován u plodů samic potkanů, které byly léčeny ivakaftorem 7. až 17. den březosti, u mláďat potkanů, která byla exponována ivakaftoru příjmem mléka do 20. dne po porodu, u potkanů starých 7 týdnů ani u psů starých 3,5 až 5 měsíců léčených ivakaftorem. Možná relevance těchto nálezů u člověka není známá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelózy
Acetát-sukcinát hypromelózy
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Mannitol
Sukralóza
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Bylo prokázáno, že po smíchání je směs stabilní po dobu jedné hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáčky BOPET/PE/fólie/PE (biaxiálně orientovaný polyethylentereftalát/polyethylen/fólie/polyethylen).

Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku, Kalydeco 25 mg granule v sáčku, Kalydeco 50 mg granule v sáčku a Kalydeco 75 mg granule v sáčku

Velikost balení je 56 sáčků (obsahuje 4 samostatná pouzdra, jedno pouzdro obsahuje 14 sáčků).

Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku, Kalydeco 59,5 mg granule v sáčku a Kalydeco 75 mg granule v sáčku

Velikost balení je 28 sáčků (obsahuje 4 samostatná pouzdra, jedno pouzdro obsahuje 7 sáčků).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/12/782/003
EU/1/12/782/004
EU/1/12/782/006
EU/1/12/782/008
EU/1/12/782/009
EU/1/12/782/010
EU/1/12/782/011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. července 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 29. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Velká Británie

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA BLISTR – BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 56 TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 150 mg potahované tablety
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Užívejte s jídlem s obsahem tuku.

Tablety nelámejte, nekousejte ani nerozpouštějte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kalydeco 150 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY – BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 56 TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 150 mg tablety
ivacaftorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA BLISTROVÁ POUZDRA – BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 28 TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 150 mg potahované tablety
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.

Užívejte s jídlem s obsahem tuku.

Tablety nelámejte, nekousejte ani nerozpouštějte.

Zavřete zasunutím této části

Otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kalydeco 150 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**BLISTROVÉ POUZDRO – BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 28 TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 150 mg potahované tablety
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.

Užívejte s jídlem s obsahem tuku.

Tablety nelámejte, nekousejte ani nerozpouštějte.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY – BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 28 TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 150 mg tablety
ivacaftorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA BLISTROVÁ POUZDRA – BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 28 TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 75 mg potahované tablety
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.

Užívejte s jídlem s obsahem tuku.

Tablety nelámejte, nekousejte ani nerozpouštějte.

Zavřete zasunutím této části

Otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kalydeco 75 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**BLISTROVÉ POUZDRO – BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 28 TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 75 mg potahované tablety
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.

Užívejte s jídlem s obsahem tuku.

Tablety nelámejte, nekousejte ani nerozpouštějte.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY – BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 28 TABLET****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 75 mg tablety
ivacaftorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 150 mg potahované tablety
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Užívejte s jídlem s obsahem tuku.

Tablety nelámejte, nekousejte ani nerozpouštějte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kalydeco 150 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 150 mg potahované tablety
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku
Ivacaftorum
Pro pacienty ve věku od 1 měsíce do méně než 2 měsíců

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 13,4 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

28 sáčků

4 samostatná pouzdra se 7 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kalydeco 13,4 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 13,4 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

7 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, spotřebujte dávky na všech 7 dní.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kalydeco 13,4 mg granule
ivacaftorum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku
ivacaftorum
Pro pacienty ve věku od 2 měsíců do méně než 4 měsíců

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 13,4 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

56 sáčků

4 samostatná pouzdra se 14 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podějte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Kalydeco 13,4 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 13,4 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

14 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, spotřebujte dávky na všech 7 dní.

Ráno

Večer

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ
--

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ
--

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kalydeco 13,4 mg granule
ivacaftorum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 25 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 25 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

56 sáčků

4 samostatná pouzdra se 14 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kalydeco 25 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 25 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 25 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

14 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, spotřebujte dávky na všech 7 dní.

Ráno

Večer

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kalydeco 25 mg granule
ivacaftorum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 50 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 50 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

56 sáčků

4 samostatná pouzdra se 14 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kalydeco 50 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 50 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 50 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

14 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, spotřebujte dávky na všech 7 dní.

Ráno

Večer

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kalydeco 50 mg granule
ivacaftorum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 59,5 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 59,5 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

28 sáčků

4 samostatná pouzdra se 7 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podějte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kalydeco 59,5 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 59,5 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 59,5 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

7 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podějte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, spotřebujte dávky na všech 7 dní.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kalydeco 59,5 mg granule
ivacaftorum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 75 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

56 sáčků

4 samostatná pouzdra se 14 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kalydeco 75 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 75 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

14 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, spotřebujte dávky na všech 7 dní.

Ráno

Večer

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kalydeco 75 mg granule
ivacaftorum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA SÁČKY – 28 KUSŮ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 75 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

28 sáčků

4 samostatná pouzdra se 7 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kalydeco 75 mg granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA STŘEDNÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY – 7 KUSŮ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kalydeco 75 mg granule v sáčku
ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden sáček s granulemi obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Více informací naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule v sáčku

7 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Návod k použití

Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk, které mají pokojovou či nižší teplotu a zajistěte, aby byla směs beze zbytku zkonsumována.

Podejte během jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po jídle/svačině s obsahem tuku.

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, spotřebujte dávky na všech 7 dní.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/782/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČKY – 28 KUSŮ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kalydeco 75 mg granule
ivacaftorum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Vertex Pharmaceuticals

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Kalydeco 75 mg potahované tablety Kalydeco 150 mg potahované tablety ivakaftor (*ivacaftorum*)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kalydeco a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kalydeco užívat
3. Jak se přípravek Kalydeco užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kalydeco uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kalydeco a k čemu se používá

Přípravek Kalydeco obsahuje léčivou látku ivakaftor. Ivakaftor působí na úrovni transmembránového regulátoru vodivosti u cystické fibrózy (CFTR), bílkoviny, která tvoří kanál na povrchu buněk, a tak umožňuje pohyb částic, jako jsou chloridové ionty, do buňky a z buňky. U pacientů s cystickou fibrózou (CF) je kvůli mutacím v genu *CFTR* (viz níže) pohyb chloridových iontů snížen. Ivakaftor napomáhá častějšímu otevírání určitých abnormálních CFTR bílkovin a tím zlepšuje pohyb chloridových iontů do buňky a z buňky.

Tablety přípravku Kalydeco jsou určeny:

- V monoterapii (samostatně) pacientům s cystickou fibrózou (CF) ve věku od 6 let a s tělesnou hmotností 25 kg nebo větší, kteří mají mutaci *R117H* v genu *CFTR* nebo jednu z následujících mutací ovlivňujících otevírání kanálu v genu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* nebo *S549R*.
- V kombinaci s tabletami obsahujícími kombinaci tezakaftoru/ivakaftoru pacientům s CF ve věku od 6 let, kteří jsou nosiči dvou mutací *F508del* v genu *CFTR* (jsou homozygotními nosiči mutace *F508del*) nebo jsou nosiči mutace *F508del* a určité další, druhé mutace, která má za následek snížené množství a/nebo funkci bílkoviny CFTR (jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mutace spojené se zbytkovou funkcí (RF)). Pokud Vám byl předepsán přípravek Kalydeco k užívání spolu s kombinací tezakaftor/ivakaftor, přečtěte si příbalovou informaci i tohoto druhého přípravku. Obsahuje důležité informace o způsobu užívání těchto dvou léků.
- V kombinaci s tabletami obsahujícími kombinaci ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru k léčbě pacientů s CF ve věku od 6 let, kteří mají alespoň jednu mutaci *F508del* v genu *CFTR*. Pokud Vám byl předepsán přípravek Kalydeco k užívání spolu s kombinací ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, přečtěte si příbalovou informaci i tohoto druhého přípravku. Obsahuje důležité informace o tom, jak tyto dva přípravky užívat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kalydeco užívat

Neužívejte přípravek Kalydeco

- jestliže jste alergický(á) na ivakaftor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Kalydeco se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Poradte se se svým lékařem, pokud máte poruchu funkce jater nebo jste ji měl(a) dříve. Lékař může upravit Vaši dávku.
- U některých osob užívajících přípravek Kalydeco (samostatně nebo v kombinaci s tezakaftorem/ivakaftorem nebo s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem) byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi. Ihned informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, které mohou být známkou problémů s játry:
 - Bolest nebo nepříjemné pocity v pravé horní části břicha
 - Zežloutnutí kůže nebo bělma očí
 - Ztráta chuti k jídlu
 - Pocit na zvracení nebo zvracení
 - Tmavé zbarvení moči
- Lékař bude před zahájením léčby a během ní kontrolovat funkci jater pomocí krevních testů, především během prvního roku a obzvláště, pokud u Vás byly v minulosti pomocí krevních testů prokázány zvýšené hladiny jaterních enzymů.
- V průběhu užívání přípravku Kalydeco, především v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem nebo s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem, byly u pacientů hlášeny deprese (zahrnující sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování), které se obvykle objevily během prvních tří měsíců léčby. Okamžitě se poraďte s lékařem, pokud se u Vás (nebo u někoho, kdo tento přípravek užívá) objeví některý z následujících příznaků: smutná nebo změněná nálada, úzkost, pocity emoční nepohody nebo myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, které mohou být známkami deprese.
- Pokud máte nebo jste dříve měl(a) problémy s ledvinami, sdělte to svému lékaři.
- Užívání přípravku Kalydeco se nedoporučuje, pokud jste podstoupil(a) transplantaci orgánu.
- Poradte se se svým lékařem, pokud používáte hormonální antikoncepci – například ženy užívající antikoncepční pilulky. Může to znamenat, že se u Vás s vyšší pravděpodobností vyskytne při užívání přípravku Kalydeco v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem vyrážka.
- U některých dětí a dospívajících léčených přípravkem Kalydeco (samostatně nebo v kombinaci s tezakaftorem/ivakaftorem nebo s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem) byla zaznamenána abnormalita oční čočky (šedý zákal, katarakta) bez jakéhokoli vlivu na zrak. Před zahájením léčby ivakaftorem a v jejím průběhu může lékař provádět vyšetření očí.
- Přípravek Kalydeco se smí užívat pouze, pokud máte v genu *CFTR* alespoň jednu z mutací uvedenou v bodě 1 (Co je přípravek Kalydeco a k čemu se používá).

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem ve věku do 1 měsíce, protože není známo, zda je použití ivakaftoru u těchto dětí bezpečné a účinné.

Nepodávejte tento přípravek v kombinaci s tezakaftorem/ivakaftorem dětem ve věku do 6 let ani v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem dětem ve věku do 2 let, protože není známo, zda je pro ně bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Kalydeco

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat. Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit účinky přípravku Kalydeco nebo mohou zvýšit pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Především informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z léků uvedených níže. Lékař může rozhodnout o úpravě dávky nebo dodatečných kontrolách.

- **Antimykotika** (používaná k léčbě plísňových infekcí). Mezi ně patří flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotika** (používaná k léčbě bakteriálních infekcí). Mezi ně patří klarithromycin, erythromycin, rifabutin, rifampicin a telithromycin.
- **Antikonvulziva** (používaná k léčbě epileptických záchvatů, záchvatů křečí). Mezi ně patří karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.
- **Rostlinné přípravky**. Mezi ně patří třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresiva** (používaná po transplantaci orgánů). Mezi ně patří cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus.
- **Srdeční glykosidy** (používané k léčbě určitých onemocnění srdce). Mezi ně patří digoxin.
- **Antikoagulantia** (používaná k prevenci tvorby krevních sraženin). Mezi ně patří warfarin.
- **Antidiabetika** (používaná k léčbě cukrovky). Mezi ně patří glimepirid a glipizid.
- **Léčivé přípravky ke snížení krevního tlaku**. Mezi ně patří verapamil.

Přípravek Kalydeco s jídlem a pitím

Během léčby se vyhněte konzumaci jídel nebo nápojů s obsahem grapefruitu, jelikož mohou zhoršit nežádoucí účinky přípravku Kalydeco zvýšením množství ivakaftoru ve Vašem těle.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud je to možné, je lepší přípravek Kalydeco v těhotenství neužívat. Lékař Vám pomůže se rozhodnout, jaký postup bude pro Vás a Vaše dítě nejlepší.

Ivakaftor se vylučuje do lidského mateřského mléka. Máte-li v plánu kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Kalydeco užívat. Lékař rozhodne, zda Vám doporučí, abyste ukončila kojení nebo abyste ukončila léčbu ivakaftorem. Lékař vezme v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a přínos léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Kalydeco může způsobovat závrať. Pokud pociťujete závrať, neříd'te, nejezd'te na kole ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Kalydeco obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Kalydeco obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Kalydeco užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Lékař rozhodne, jaký přípravek a dávka jsou pro Vás vhodné.

Doporučení ohledně dávkování přípravku Kalydeco jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování

Věk / tělesná hmotnost	Ranní dávka	Večerní dávka
Přípravek Kalydeco v monoterapii (samostatně)		
Od 6 let, tělesná hmotnost 25 kg a vyšší	Jedna tableta přípravku Kalydeco 150 mg	Jedna tableta přípravku Kalydeco 150 mg
Přípravek Kalydeco v kombinaci s tezakaftorem/ivakaftorem		
6 let až méně než 12 let, tělesná hmotnost méně než 30 kg	Jedna tableta obsahující kombinaci 50 mg tezakaftoru / 75 mg ivakaftoru	Jedna tableta přípravku Kalydeco 75 mg
6 let až méně než 12 let, tělesná hmotnost 30 kg a vyšší	Jedna tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru	Jedna tableta přípravku Kalydeco 150 mg
Od 12 let	Jedna tableta obsahující kombinaci 100 mg tezakaftoru / 150 mg ivakaftoru	Jedna tableta přípravku Kalydeco 150 mg
Přípravek Kalydeco v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem		
6 let až méně než 12 let, tělesná hmotnost méně než 30 kg	Dvě tablety obsahující kombinaci 37,5 mg ivakaftoru / 25 mg tezakaftoru / 50 mg elexakaftoru	Jedna tableta přípravku Kalydeco 75 mg
6 let až méně než 12 let, tělesná hmotnost 30 kg a vyšší	Dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jedna tableta přípravku Kalydeco 150 mg
Od 12 let	Dvě tablety obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru / 50 mg tezakaftoru / 100 mg elexakaftoru	Jedna tableta přípravku Kalydeco 150 mg

Ranní a večerní dávky užívejte v časových intervalech přibližně 12 hodin, s jídlem s obsahem tuků.

Nepřestávejte užívat žádný z léků, které užíváte, pokud Vám k tomu lékař nedá pokyn.

Pokud máte poruchu funkce jater, středně těžkou nebo těžkou, může Vám lékař dávku tablet snížit, protože Vaše játra nedokážou lék vyloučit tak rychle, jako u lidí s normální funkcí jater.

Tento přípravek je určen k podávání ústy.

Tabletu spolkněte vcelku. Tablety nelámejte, nekousejte ani nerozpouštějte. Užívejte tablety přípravku Kalydeco s jídlem s obsahem tuku.

Jídla nebo svačiny s obsahem tuku zahrnují pokrmy připravené na másle nebo oleji nebo pokrmy obsahující vejce. Další jídla s obsahem tuku jsou:

- Sýr, plnotučné mléko, mléčné výrobky z plnotučného mléka, jogurt, čokoláda
- Maso, tučné ryby
- Avokádo, hummus, výrobky na bázi sóji (tofu)

- Ořechy, výživové tyčinky nebo nápoje s obsahem tuku

Jestliže jste užil(a) více přípravku Kalydeco, než jste měl(a)

Můžete zaznamenat nežádoucí účinky, včetně těch, které jsou uvedeny níže v bodě 4. Pokud k tomu dojde, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud je to možné, vezměte si s sebou svůj lék a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Kalydeco

Pokud od doby, kdy jste měl(a) vynechanou dávku užít, uplynulo méně než 6 hodin, užijte vynechanou dávku. V opačném případě počkejte do další obvyklé plánované dávky. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Kalydeco

Užívejte přípravek Kalydeco tak dlouho, dokud Vám jej lékař doporučuje. Bez rady s lékařem s užíváním nepřestávejte.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Bolest břicha a zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.

Možné známky poruchy funkce jater

Zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi jsou u pacientů s CF časté. Byly také hlášeny u pacientů užívajících přípravek Kalydeco samotný nebo v kombinaci s tezakaftorem/ivakaftorem nebo s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater užívajících přípravek Kalydeco v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem bylo hlášeno poškození jater a zhoršení jaterních funkcí. Zhoršení funkce jater může být závažné a může vyžadovat transplantaci.

Toto mohou být známky poruchy funkce jater:

- Bolest nebo nepříjemné pocity v pravé horní části břicha
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí
- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Tmavé zbarvení moči

Deprese

Známky deprese zahrnují smutnou nebo změněnou náladu, úzkost, pocity emoční nepohody.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených příznaků.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Infekce horních cest dýchacích (běžné nachlazení), zahrnující bolest v krku a překrvení nosní sliznice

- Bolest hlavy
- Závrať
- Průjem
- Bolest břicha
- Změny typu bakterií v hlenu
- Zvýšené hladiny jaterních enzymů (známky jaterní zátěže)
- Vyrážka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Rýma
- Bolest ucha, nepříjemný pocit v uchu
- Ušní šelest
- Zarudnutí v uchu
- Porucha vnitřního ucha (závrať nebo točení hlavy)
- Problémy s vedlejšími nosními dutinami (překrvení sliznice vedlejších nosních dutin)
- Zarudnutí v krku
- Útvar v prsu
- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Chřipka
- Nízká hladina krevního cukru (hypoglykemie)
- Abnormální dýchání (dušnost nebo potíže s dýcháním)
- Větry (plynatost)
- Pupínky (akné)
- Svědění kůže
- Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krevních testech (známka poškození svalů)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Překrvení sliznice ucha
- Zánět prsu
- Zvětšení prsu u chlapců/mužů
- Změny na prsních bradavkách nebo bolest prsních bradavek
- Sípot
- Zvýšený krevní tlak

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- Poškození jater
- Zvýšená hladina bilirubinu (jaterní krevní testy)

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky, které se objevily u dětí a dospívajících, jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých. U malých dětí jsou však častěji pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kalydeco uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, blistru a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kalydeco obsahuje

- Léčivou látkou je ivakaftor (*ivacaftorum*).

Přípravek Kalydeco 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru.

Přípravek Kalydeco 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, acetát-sukcinát hypromelózy, sodná sůl kroskarmelózy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát.
- Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol (PEG 3350), mastek, hlinitý lak indigokarmínu (E132) a karnaubský vosk.
- Potiskový inkoust: šelak, černý oxid železitý (E172), propylenglykol (1520) a koncentrovaný roztok amoniaku.

Viz závěr bodu 2 –Přípravku Kalydeco obsahuje laktózu a sodík.

Jak přípravek Kalydeco vypadá a co obsahuje toto balení

Kalydeco 75 mg potahované tablety jsou světle modré tablety ve tvaru tobolky o rozměrech 12,7 mm × 6,8 mm, s označením „V 75“ vytištěným černým inkoustem na jedné straně a bez označení na druhé straně.

K dispozici jsou následující velikosti balení:

- Balení s blistrovými pouzdry obsahující 28 potahovaných tablet

Kalydeco 150 mg potahované tablety jsou světle modré tablety ve tvaru tobolky o rozměrech 16,5 mm × 8,4 mm, s označením „V 150“ vytištěným černým inkoustem na jedné straně a bez označení na druhé straně.

K dispozici jsou následující velikosti balení:

- Balení s blistrovými pouzdry obsahující 28 potahovaných tablet
- Balení v blistrech obsahující 56 potahovaných tablet
- Lahvička obsahující 56 potahovaných tablet

Držitel rozhodnutí o registraci

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko
Tel: +353 (0)1 761 7299

Výrobce

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Velká Británie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku

Kalydeco 25 mg granule v sáčku

Kalydeco 50 mg granule v sáčku

Kalydeco 59,5 mg granule v sáčku

Kalydeco 75 mg granule v sáčku

ivakaftor (*ivacaftorum*)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek užívat, protože obsahuje důležité údaje pro Vaše dítě.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kalydeco a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Kalydeco užívat
3. Jak se přípravek Kalydeco užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kalydeco uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kalydeco a k čemu se používá

Přípravek Kalydeco obsahuje léčivou látku ivakaftor. Ivakaftor působí na úrovni transmembránového regulátoru vodivosti u cystické fibrózy (CFTR), bílkoviny, která tvoří kanály na povrchu buněk, a tak umožňuje pohyb částic, jako jsou chloridové ionty, do buňky a z buňky. U pacientů s cystickou fibrózou (CF) je kvůli mutacím v genu *CFTR* (viz níže) pohyb chloridových iontů snížen. Ivakaftor napomáhá častějšímu otevírání určitých abnormálních CFTR bílkovin a tím zlepšuje pohyb chloridových iontů do buňky a z buňky.

Granule přípravku Kalydeco jsou určeny:

- V monoterapii (samostatně) k léčbě novorozenců a dětí s cystickou fibrózou (CF) ve věku od 1 měsíce a s tělesnou hmotností od 3 kg do méně než 25 kg, kteří mají mutaci *R117H* v genu *CFTR* nebo jednu z následujících mutací ovlivňujících otevírání kanálu v genu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* nebo *S549R*.
- V kombinaci s granulemi obsahujícími kombinaci ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru k léčbě pacientů s CF ve věku od 2 let do 6 let, kteří mají alespoň jednu mutaci *F508del* v genu *CFTR*. Pokud Vám byl předepsán přípravek Kalydeco k užívání spolu s kombinací ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, přečtěte si příbalovou informaci i tohoto druhého přípravku. Obsahuje důležité informace o tom, jak tyto dva přípravky užívat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Kalydeco užívat

Nepodávejte Vašemu dítěti přípravek Kalydeco

- jestliže je Vaše dítě alergické na ivakaftor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Porad'te se s lékařem Vašeho dítěte předtím, než Vaše dítě užije Kalydeco.

- Porad'te se s lékařem Vašeho dítěte, pokud má Vaše dítě poruchu funkce jater nebo ji mělo v minulosti. Lékař Vašeho dítěte může dítěti upravit dávku.
- U některých osob užívajících přípravek Kalydeco (samostatně nebo v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem) byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi. Ihned informujte lékaře Vašeho dítěte, pokud u dítěte zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, které mohou být známkou problémů s játry:
 - Bolest nebo nepříjemné pocity v pravé horní části břicha
 - Zežloutnutí kůže nebo bělma očí
 - Ztráta chuti k jídlu
 - Pocit na zvracení nebo zvracení
 - Tmavé zbarvení moči
- Lékař Vašeho dítěte bude před zahájením léčby a během ní kontrolovat funkci jater pomocí krevních testů, především během prvního roku a obzvlášť, pokud byly u dítěte v minulosti pomocí krevních testů prokázány zvýšené hladiny jaterních enzymů.
- V průběhu užívání přípravku Kalydeco, především v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem, byly u pacientů hlášeny deprese (zahrnující sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování), které se obvykle objevily během prvních tří měsíců léčby. Okamžitě se porad'te s lékařem, pokud se u Vás (nebo u někoho, kdo tento přípravek užívá) objeví některý z následujících příznaků: smutná nebo změněná nálada, úzkost, pocity emoční nepohody nebo myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, které mohou být známkami deprese.
- Pokud Vám bylo řečeno, že Vaše dítě má nebo dříve mělo problémy s ledvinami, sdělte to jeho lékaři.
- Užívání přípravku Kalydeco se nedoporučuje pacientům, kteří podstoupili transplantaci orgánů.
- U některých dětí a dospívajících byla v průběhu léčby (samostatně nebo v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem) zaznamenána abnormalita oční čočky (šedý zákal, katarakta) bez jakéhokoli vlivu na zrak. Lékař Vašeho dítěte může před léčbou a v jejím průběhu provádět některá oční vyšetření.
- Přípravek Kalydeco se má používat pouze v případě, že Vaše dítě má některou z mutací v genu *CFTR* uvedených v bodě 1 (Co je přípravek Kalydeco a k čemu se používá).

Děti

Nepodávejte tento přípravek dětem ve věku do 1 měsíce, protože není známo, zda je použití ivakaftoru u těchto dětí bezpečné a účinné.

Nepodávejte tento přípravek v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem dětem ve věku do 2 let, protože není známo, zda je pro ně bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Kalydeco

Informujte lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka o všech lécích, které dítě používá, které v nedávné době používalo nebo které možná bude používat. Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit účinky přípravku Kalydeco nebo mohou zvýšit pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Především informujte lékaře Vašeho dítěte, pokud Vaše dítě užívá některý z léků uvedených níže. Lékař Vašeho dítěte může rozhodnout o úpravě dávky pro Vaše dítě nebo o nutnosti dodatečných kontrol.

- **Antimykotika** (používaná k léčbě plísňových infekcí). Mezi ně patří flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotika** (používaná k léčbě bakteriálních infekcí). Mezi ně patří klarithromycin, erythromycin, rifabutin, rifampicin a telithromycin.
- **Antikonvulziva** (používaná k léčbě epileptických záchvatů, záchvatů křečí). Mezi ně patří karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.
- **Rostlinné přípravky**. Mezi ně patří třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
- **Imunosupresiva** (používaná po transplantaci orgánů). Mezi ně patří cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus.
- **Srdeční glykosidy** (používané k léčbě určitých onemocnění srdce). Mezi ně patří digoxin.
- **Antikoagulancia** (používaná k prevenci tvorby krevních sraženin). Mezi ně patří warfarin.
- **Antidiabetika** (používaná k léčbě cukrovky). Mezi ně patří glimepirid a glipizid.
- **Léčivé přípravky ke snížení krevního tlaku**. Mezi ně patří verapamil.

Přípravek Kalydeco s jídlem a pitím

Během léčby zajistěte, aby Vaše dítě nekonzumovalo jídla nebo nápoje s obsahem grapefruitu, jelikož mohou zhoršit nežádoucí účinky přípravku Kalydeco zvýšením množství ivakaftoru v těle.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Kalydeco může u dítěte způsobovat závrať. Pokud Vaše dítě pociťuje závrať, doporučuje se, aby dítě nejezdilo na kole ani neprovádělo jakoukoli jinou činnost vyžadující plné soustředění.

Přípravek Kalydeco obsahuje laktózu a sodík

Pokud Vám lékař Vašeho dítěte sdělil, že Vaše dítě nesnáší některé cukry, poraďte se s lékařem, než začne Vaše dítě tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Kalydeco obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Kalydeco užívá

Vždy podávejte dítěti tento přípravek přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem Vašeho dítěte.

Lékař Vašeho dítěte určí správnou dávku pro Vaše dítě. Vaše dítě nesmí přestat užívat žádný z léků, které užívá, pokud k tomu jeho lékař nedá pokyn.

Doporučené dávkování přípravku Kalydeco je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené dávkování

Věk / tělesná hmotnost	Ranní dávka	Večerní dávka
Přípravek Kalydeco v monoterapii (samostatně)		
od 1 měsíce do méně než 2 měsíců, tělesná hmotnost 3 kg a vyšší	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 13,4 mg	Bez večerní dávky
od 2 měsíců do méně než 4 měsíců, tělesná hmotnost 3 kg a vyšší	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 13,4 mg	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 13,4 mg
od 4 měsíců do méně než 6 měsíců, tělesná hmotnost 5 kg a vyšší	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 25 mg	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 25 mg
od 6 měsíců, tělesná hmotnost od 5 kg do méně než 7 kg	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 25 mg	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 25 mg
od 6 měsíců, tělesná hmotnost od 7 kg do méně než 14 kg	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 50 mg	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 50 mg
od 6 měsíců, tělesná hmotnost od 14 kg do méně než 25 kg	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 75 mg	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 75 mg
od 6 měsíců, tělesná hmotnost 25 kg a vyšší	Podrobné informace naleznete v příbalové informaci přípravku Kalydeco tablety	
Přípravek Kalydeco v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem		
2 roky až méně než 6 let, tělesná hmotnost 10 kg až méně než 14 kg	Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 60 mg ivakaftoru/40 mg tezakaftoru/80 mg elexakaftoru	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 59,5 mg
2 roky až méně než 6 let, tělesná hmotnost 14 kg a vyšší	Jeden sáček granulí obsahující kombinaci 75 mg ivakaftoru/50 mg tezakaftoru/100 mg elexakaftoru	Jeden sáček granulí přípravku Kalydeco o síle 75 mg

Ranní a večerní dávku granulí podávejte dítěti s odstupem přibližně 12 hodin.

Pokud má Vaše dítě poruchu funkce jater, může jeho lékař dávku přípravku Kalydeco snížit, protože játra Vašeho dítěte nevyloučí přípravek tak rychle, jako u dětí s normální funkcí jater.

- **Středně těžká porucha funkce jater u dětí ve věku od 6 měsíců:** dávku je možné snížit na polovinu dávky uvedené v tabulce výše, což je jeden sáček jednou denně.
- **Těžká porucha funkce jater u dětí ve věku od 6 měsíců:** použití se nedoporučuje, ale lékař Vašeho dítěte rozhodne, zda je pro dítě vhodné tento přípravek užívat; v tom případě je nutné snížit dávku (jak je uvedeno v tabulce výše) na jeden sáček obden (každý druhý den).
- **Porucha funkce jater u dětí ve věku od 1 měsíce do méně než 6 měsíců:** použití se nedoporučuje.

Přípravek Kalydeco je určen k podávání ústy.

Sáček je určen pouze k jednorázovému podání.

Podání přípravku Kalydeco Vašemu dítěti:

- Držte sáček s granulemi s odstříhací linkou nahoře.
- Mírně zatřepte sáčkem, aby se jeho obsah usadil.
- Roztrhněte nebo rozstříhněte sáček podél odstříhací linky.

- Celý obsah sáčku smíchejte s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny vhodné pro daný věk. Jídlo nebo tekutiny mají mít pokojovou nebo nižší teplotu. Mezi měkké pokrmy nebo tekutiny vhodné pro daný věk patří ovocné či zeleninové kaše/pyré, jogurt, jablečné pyré, voda, mléko, mateřské mléko, kojenecká výživa nebo džus.
- Jakmile připravíte směs, podejte ji dítěti okamžitě. Pokud to není možné, podejte ji v průběhu následující hodiny po smíchání. Zajistěte, aby dítě směs ihned a beze zbytku snědlo.
- Těsně před nebo těsně po užití dávky má dítě zkonzumovat jídlo nebo svačinu s obsahem tuku (níže jsou uvedeny příklady).

Jídla nebo svačiny s obsahem tuku zahrnují pokrmy připravené na másle nebo oleji nebo pokrmy obsahující vejce. Další jídla s obsahem tuku jsou:

- Sýr, plnotučné mléko, mléčné výrobky z plnotučného mléka, jogurt, mateřské mléko, kojenecká výživa, čokoláda
- Maso, tučné ryby
- Avokádo, hummus, výrobky na bázi sóji (tofu)
- Ořechy, výživové tyčinky nebo nápoje s obsahem tuku

Jestliže Vaše dítě užilo více přípravku Kalydeco, než mělo

U dítěte se mohou objevit nežádoucí účinky, včetně těch, které jsou uvedeny níže v bodě 4. Pokud k tomu dojde, poraďte se s jeho lékařem nebo lékárníkem. Pokud je to možné, vezměte si s sebou lék dítěte a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) dítěti podat přípravek Kalydeco

Pokud od doby, kdy mělo dítě vynechanou dávku užít, uplynulo méně než 6 hodin, podejte mu vynechanou dávku. V opačném případě počkejte do další obvyklé plánované dávky. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) Vašemu dítěti podávat přípravek Kalydeco

Podávejte svému dítěti přípravek Kalydeco tak dlouho, dokud mu ho lékař doporučuje. Bez porady s lékařem s podáváním nepřestávejte. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Bolest břicha a zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.

Možné známky poruchy funkce jater:

Zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi jsou u pacientů s CF časté a byly také hlášeny u pacientů užívajících přípravek Kalydeco samostatně nebo v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexaftorem.

U pacientů užívajících přípravek Kalydeco v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexaftorem bylo hlášeno poškození jater a zhoršení funkce jater u osob s těžkým jaterním onemocněním. Zhoršení funkce jater může být závažné a může vyžadovat transplantaci.

Toto mohou být známky poruchy funkce jater:

- Bolest nebo nepříjemné pocity v pravé horní části břicha

- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí
- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Tmavé zbarvení moči

Deprese

Známky deprese zahrnují smutnou nebo změněnou náladu, úzkost, pocity emoční nepohody.

Okamžitě kontaktujte lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nich.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Infekce horních cest dýchacích (běžné nachlazení), zahrnující bolest v krku a překrvení nosní sliznice
- Bolest hlavy
- Závrat'
- Průjem
- Bolest břicha
- Změny typu bakterií v hlenu
- Zvýšené hladiny jaterních enzymů (známky jaterní zátěže)
- Vyrážka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Rýma
- Bolest ucha, nepříjemný pocit v uchu
- Ušní šelest
- Zarudnutí v uchu
- Porucha vnitřního ucha (závrat' nebo točení hlavy)
- Problémy s vedlejšími nosními dutinami (překrvení sliznice vedlejších nosních dutin)
- Zarudnutí v krku
- Útvar v prsu
- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Chřipka
- Nízká hladina krevního cukru (hypoglykemie)
- Abnormální dýchání (dušnost nebo potíže s dýcháním)
- Větry (plynatost)
- Pupínky (akné)
- Svědění kůže
- Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krevních testech (známka poškození svalů)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Překrvení sliznice ucha
- Zánět prsu
- Zvětšení prsu u chlapců/mužů
- Změny na prsních bradavkách nebo bolest prsních bradavek
- Sípot
- Zvýšený krevní tlak

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

- Poškození jater
- Zvýšená hladina bilirubinu (jaterní krevní testy)

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky, které se objevily u dětí a dospívajících, jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých. U malých dětí jsou však častěji pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kalydeco uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, pouzdru a sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Bylo prokázáno, že po smíchání je směs stabilní po dobu jedné hodiny.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kalydeco obsahuje

Léčivou látkou je ivakaftor (*ivacaftorum*).

Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku:

Jeden sáček obsahuje 13,4 mg ivakaftoru.

Kalydeco 25 mg granule v sáčku:

Jeden sáček obsahuje 25 mg ivakaftoru.

Kalydeco 50 mg granule v sáčku:

Jeden sáček obsahuje 50 mg ivakaftoru.

Kalydeco 59,5 mg granule v sáčku:

Jeden sáček obsahuje 59,5 mg ivakaftoru.

Kalydeco 75 mg granule v sáčku:

Jeden sáček obsahuje 75 mg ivakaftoru.

Dalšími složkami jsou: koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelózy, acetát-sukcinát hypromelózy, monohydrát laktózy, magnesium-stearát, mannitol, sukralóza a natrium-lauryl-sulfát (E 487).

Viz závěr bodu 2 – Přípravek Kalydeco obsahuje laktózu a sodík.

Jak přípravek Kalydeco vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku jsou bílé až téměř bílé granule.

Přípravek Kalydeco 25 mg granule v sáčku jsou bílé až téměř bílé granule.
Přípravek Kalydeco 50 mg granule v sáčku jsou bílé až téměř bílé granule.
Přípravek Kalydeco 59,5 mg granule v sáčku jsou bílé až téměř bílé granule.
Přípravek Kalydeco 75 mg granule v sáčku jsou bílé až téměř bílé granule.

Granule jsou dodávány v sáčcích.

Přípravek Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku, přípravek Kalydeco 25 mg granule v sáčku, přípravek Kalydeco 50 mg granule v sáčku a přípravek Kalydeco 75 mg granule v sáčku:

Velikost balení je 56 sáčků (obsahuje 4 samostatná pouzdra, každé pouzdro obsahuje 14 sáčků):

Přípravek Kalydeco 13,4 mg granule v sáčku, přípravek Kalydeco 59,5 mg granule v sáčku
a přípravek Kalydeco 75 mg granule v sáčku.

Velikost balení je 28 sáčků (obsahuje 4 samostatná pouzdra, každé pouzdro obsahuje 7 sáčků):

Držitel rozhodnutí o registraci

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko
Tel: +353 (0)1 761 7299

Výrobce

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.