

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ivakaftoria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 167,2 mg laktoosia (monohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaalean siniset, kapselin muotoiset kalvopäällysteiset tabletit, joissa on merkintä ”V 150” mustalla musteella toisella puolella, eikä mitään merkintää toisella puolella (16,5 mm × 8,4 mm modifioidun tabletin muodossa).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kalydeco-tabletit on tarkoitettu sellaisten kystistä fibroosia (CF) sairastavien, vähintään 6-vuotiaiden ja vähintään 25 kg painavien potilaiden hoitoon, joilla on yksi seuraavista (luokan III) gating-mutaatioista *CFTR*-geenissä: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R* (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Kalydeco-tabletit on myös tarkoitettu sellaisten kystistä fibroosia sairastavien, vähintään 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon, joiden *CFTR*-geenissä on *R117H*-mutaatio (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Kalydeco-tabletit on myös tarkoitettu yhdistelmähoitoon tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tablettien kanssa sellaisille kystistä fibroosia sairastaville, vähintään 12-vuotiaille potilaille, jotka ovat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen tai jotka ovat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla on jokin seuraavista *CFTR*-geenin mutaatioista: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* ja *3849+10kbC→T*.

4.2 Annostus ja antotapa

Kalydecoa saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta kystisen fibroosin hoidosta. Jos potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, ennen hoidon aloittamista on käytettävä täsmällistä ja validoitua genotyypitysmenetelmää käyttöaiheen mukaisen mutaation olemassaolon vahvistamiseksi *CFTR*-geenissä (ks. kohta 4.1). *R117H*-mutaation yhteydessä havaitun poly-T-variantin faasi tulee määrittää paikallisten kliinisten suositusten mukaisesti.

Annostus

Kalydeco-monoterapia

Kalydeco-tablettien suositeltu annos aikuisille, nuorille ja vähintään 6 vuoden ikäisille lapsille, joiden paino on vähintään 25 kg, on yksi Kalydeco 150 mg -tabletti suun kautta 12 tunnin välein (kokonaisvuorokausiannos 300 mg) rasvapitoisen ruoan kanssa (ks. Antotapa).

Kalydeco yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa

Aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille suositeltu annos on yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti aamulla ja yksi Kalydeco 150 mg -tabletti illalla. Aamu- ja ilta-annosten välillä tulee olla noin 12 tuntia, ja annokset otetaan rasvapitoisen ruoan kanssa (ks. Antotapa).

Unohtunut annos

Jos annos on unohtunut ja on kulunut enintään 6 tuntia siitä, kun se tavallisesti otetaan, potilasta on kehoitettava ottamaan se mahdollisimman pian ja ottamaan sen jälkeen seuraava annos tavallisen annosaikataulun mukaisesti. Jos on kulunut yli 6 tuntia siitä, kun annos tavallisesti otetaan, potilasta on kehoitettava odottamaan seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen.

Jos potilas saa Kalydecoa yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa, hänelle on kerrottava, että yhdellä kertaa saa ottaa vain yhden annoksen jompaakumpaa tablettivalmistetta.

CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö

Kalydeco-monoterapia

Kun Kalydecoa käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, telitromysiini ja klaritromysiini) kanssa, Kalydecon annosta on pienennettävä 150 mg:aan kaksi kertaa viikossa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kun Kalydecoa käytetään samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. flukonatsoli, erytromysiini) kanssa, Kalydecon annosta on pienennettävä 150 mg:aan kerran päivässä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kalydeco yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa

Kun Kalydecoa käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa, Kalydecon ilta-annos jätetään ottamatta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti tulee ottaa kahdesti viikossa noin 3–4 päivän välein.

Kun Kalydecoa käytetään samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa, Kalydecon ja tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmävalmisteen annoksia on säädettävä taulukossa 1 annettujen suositusten mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Taulukko 1: Annossuositukset kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä				
	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3	Päivä 4*
Aamuannos				
Tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti	✓	-	✓	-
Ivakaftori 150 mg -tabletti	-	✓	-	✓
Ilta-annos				
Ivakaftori 150 mg -tabletti	-	-	-	-
*Hoitoa jatketaan ottamalla vuoropäivinä tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti tai ivakaftori 150 mg -tabletti.				

Erityisväestöt

Iäkkäät potilaat

Saatavissa on hyvin rajoitettua tietoa ivakaftorihoitoa (monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) saaneista iäkkäistä potilaista. Annoksen säätämistä ei

katsota tarpeelliseksi, ellei potilaalla ole kohtalainen maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Varovaisuutta suositellaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (kreatiniinin puhdistuma korkeintaan 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden kohdalla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2.)

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastaville potilaille. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville suositellaan annoksen pienentämistä (ks. taulukko 2). Kalydeco-monoterapiasta tai käytöstä yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole kokemusta. Sen käyttöä ei siksi suositella, elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole riskejä suuremmat (ks. taulukko 2 ja kohdat 4.4 ja 5.2).

	Kalydeco-monoterapia	Kalydeco yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa
Lievä (Child-Pugh-luokka A)	Ei annosmuutosta	Ei annosmuutosta
Keskivaikea (Child-Pugh-luokka B)	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti kerran päivässä	Yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti kerran päivässä
Vaikea (Child-Pugh-luokka C)	Aloitusannos: yksi ivakaftori 150 mg -tabletti joka toinen päivä. Antoväliä säädetään kliinisen vasteen ja sietokyvyn mukaan.	Aloitusannos: yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti kerran päivässä. Antoväliä säädetään kliinisen vasteen ja sietokyvyn mukaan.

Pediatriset potilaat

Kalydeco-monoterapian tehoa ja turvallisuutta sellaisten alle 2 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa, joilla on (luokan III) gating-mutaatio, ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Asianmukaista annosta alle 6-vuotiaille ja alle 25 kg painaville lapsille ei voida saada aikaan Kalydeco-tableteilla.

Kalydeco-monoterapian tehoa sellaisten alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa, joiden *CFTR*-geenissä on *R117H*-mutaatio, ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8 ja 5.1, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Kalydeco-valmisteen ja tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta. Potilaita on neuvottava nielemään tabletit kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella, murskata tai rikkoa ennen nielemistä.

Kalydeco-tabletit on otettava rasvapitoisen ruoan kanssa.

Greippiä tai Sevillan appelsiineja sisältävää ruokaa ja juomaa on vältettävä hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tutkimuksiin 1, 2, 5 ja 6 (ks. kohta 5.1) otettiin mukaan vain sellaisia kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joilla oli (luokan III) gating-mutaatio *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* tai *R117H*-mutaatio vähintään yhdessä *CFTR*-geenin alleelissa.

Tutkimukseen 5 otettiin mukaan neljä potilasta, joilla oli *G970R*-mutaatio. Kolmella neljästä potilaasta hien kloridin mittauksessa todettu muutos oli <5 mmol/l, eikä tämä ryhmä osoittanut kliinisesti oleellista FEV₁-arvon parannusta 8 viikon hoidon jälkeen. Kliinistä tehoa potilailla, joilla oli *CFTR*-geenin *G970R*-mutaatio, ei voitu varmistaa (ks. kohta 5.1).

Tehoa koskevat tulokset faasin 2 tutkimuksesta, joka tehtiin kystistä fibroosia sairastaville potilaille, jotka olivat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaatiolle, eivät osoittaneet tilastollisesti merkitsevää eroa FEV₁-arvon suhteen 16 viikon ivakaftorihoidon aikana lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1). Siksi Kalydeco-monoterapian käyttöä näiden potilaiden hoitoon ei suositella.

Tehoa ei osoitettu kystistä fibroosia sairastaville, 6–11-vuotiaille potilaille, joilla oli *R117H*-mutaatio, koska vain kaksi nuorta potilasta oli mukana tutkimuksessa 6 (ks. kohta 5.1).

Vähäisempää näyttöä ivakaftorin positiivisesta vaikutuksesta on saatu potilailla, joilla on *R117H-7T*-mutaatio, johon liittyy lievempi tauti (ks. kohta 5.1). *R117H*-mutaation yhteydessä havaitun poly-T-variantin faasi tulee määrittää aina, kun se on mahdollista, sillä tiedosta saattaa olla hyötyä, kun harkitaan hoitoa potilaille, joilla on *R117H*-mutaatio (ks. kohta 4.2).

Kalydecoa yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa ei pidä määrätä kystistä fibroosia sairastaville potilaille, jotka ovat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla on sellainen toinen *CFTR*-geenin mutaatio, jota ei ole mainittu kohdassa 4.1.

Vaikutus maksan toimintakokeisiin

Kohtalaiset transaminaasien (alaniinitransaminaasi [ALT] tai aspartaattitransaminaasi [AST]) nousut ovat yleisiä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Transaminaasiarvojen nousua on todettu joillakin potilailla, jotka saivat ivakaftoria monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa. Siksi maksan toimintakokeita suositellaan tehtäväksi kaikille potilaille ennen ivakaftorihoidon aloittamista, kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen. Kaikkien niiden potilaiden kohdalla, joiden transaminaasitasot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava maksan toimintakokeiden tiheämpää tarkkailua. Jos transaminaasiarvot nousevat merkittävästi (esim. ALT- tai AST-arvo on >5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [ULN] nähden tai ALT- tai AST-arvo on >3 x ULN ja bilirubiiniarvo on >2 x ULN), anto on keskeytettävä ja arvoja on seurattava tiiviisti laboratoriotuloksilla, kunnes poikkeavuudet häviävät. Hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava, kun transaminaasiarvot ovat palautuneet normaalille tasolle (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Ivakaftorin käyttöä joko monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ellei hyötyjen odoteta olevan suurempia kuin riskit (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä ivakaftoria joko monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Elinsiirron jälkeen

Ivakaftorin käyttöä joko monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa kystistä fibroosia sairastavien elinsiirtopotilaiden hoidossa ei ole tutkittu. Sen vuoksi käyttöä elinsiirtopotilaiden hoitoon ei suositella. Ks. kohdasta 4.5 tietoja yhteisvaikutuksista siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A:n indusoijat

Ivakaftorialtistus saattaa vähentyä käytettäessä samanaikaisesti CYP3A:n indusoijia, jolloin ivakaftorin teho saattaa hävitä. Siksi Kalydecon samanaikaista antoa (monoterapiana tai yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n estäjät

Kalydecon annosta (monoterapiassa tai yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) täytyy muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Kaihi

Ivakaftoria joko monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa saaneilla pediatriisilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen ei-synnynnäistä silmän mykiön samentumista ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia. Vaikka joissakin tapauksissa oli olemassa muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), mahdollista hoidon aiheuttamaa riskiä ei voida poissulkea. Pediatriisille potilaille, joille aloitetaan ivakaftorihoito joko monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa, on suositeltavaa tehdä oftalmologinen tutkimus ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 5.3).

Laktoosi

Kalydeco sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ivakaftori on CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatti. Se on CYP3A:n ja P-gp:n heikko estäjä sekä CYP2C9:n mahdollinen estäjä. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että ivakaftori ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n eikä P-gp:n substraatti. Ei tiedetä, ovatko ivakaftori ja/tai sen metaboliitit BCRP:n substraatteja.

Ivakaftorin farmakokinetiikkaan vaikuttavat lääkevalmisteet:

CYP3A:n indusoijat

Ivakaftorin samanaikainen anto rifampisiin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n indusoija, vähensi ivakaftorialtistusta (AUC) 89 % ja vähensi hydroksimetyyli-ivakaftorille (M1:lle) altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Kalydecon samanaikaista antoa (monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) voimakkaiden CYP3A:n indusoijien, kuten rifampisiin, rifabutiinin, fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin tai mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Kalydecon annoksen muuttamista (monoterapiassa tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) ei suositella samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai heikkojen CYP3A:n indusoijien kanssa.

CYP3A:n estäjät

Ivakaftori on herkkä CYP3A-substraatti. Samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n estäjä, lisäsi ivakaftorialtistusta (AUC-arvona mitattuna) 8,5-kertaisesti ja lisäsi M1:lle altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Kalydeco-annoksen pienentäminen (monoterapiassa tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) on suositeltavaa, kun samanaikaisesti annetaan voimakkaita CYP3A-estäjiä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia, posakonatsolia, vorikonatsolia, telitromysiiniä tai klaritromysiiniä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Flukonatsolin, CYP3A:n kohtalaisen estäjän, samanaikainen anto lisäsi ivakaftorialtistusta 3-kertaisesti ja lisäsi M1:lle altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Kalydeco-annoksen pienentäminen (monoterapiassa tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) on suositeltavaa potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kohtalaisia CYP3A-estäjiä, kuten flukonatsolia tai erytromysiiniä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ivakaftorin samanaikainen anto greippimehun kanssa, joka sisältää yhden tai useamman kohtalaisesti CYP3A:ta estävän komponentin, saattaa lisätä ivakaftorialtistusta. Greippiä tai Sevillan appelsiineja sisältävää ruokaa ja juomaa tulee välttää Kalydeco-hoidon aikana (monoterapiassa tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa, ks. kohta 4.2).

Siprofloksasiini

Siprofloksasiinin samanaikainen anto ivakaftorin kanssa ei vaikuttanut ivakaftorialtistukseen. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun Kalydecoa (monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) annetaan samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa.

Ivakaftori vaikuttaa seuraaviin lääkevalmisteisiin:

Ivakaftorin anto saattaa lisätä systeemistä altistusta sellaisille lääkevalmisteille, jotka ovat CYP3A:n ja/tai P-gp:n ja/tai CYP2C9:n herkkiä substraatteja, mikä saattaa lisätä tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia.

CYP2C9:n substraatit

Ivakaftori saattaa estää CYP2C9:ää. Siksi INR-arvon (International Normalized Ratio) tarkkailu on suositeltavaa, kun Kalydecoa (monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) annetaan samanaikaisesti varfariinin kanssa. Muita lääkevalmisteita, joille altistuminen saattaa lisääntyä, ovat glimepiridi ja gliptisidi; näitä lääkevalmisteita on käytettävä varoen.

Digoksiini ja muut P-gp:n substraatit

Samanaikainen anto digoksiinin kanssa, joka on herkkä P-gp:n substraatti, lisäsi digoksiinialtistusta 1,3-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin heikon P-gp:n eston kanssa. Kalydecon anto (monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) saattaa lisätä systeemistä altistusta sellaisille lääkevalmisteille, jotka ovat P-gp:n herkkiä substraatteja, mikä saattaa lisätä tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. Varovaisuutta ja potilaan asianmukaista tarkkailua suositellaan samanaikaisessa käytössä digoksiinin tai muiden kapean terapeuttisen indeksin omaavien P-gp:n substraattien, kuten siklosporiinin, everolimuusin, sirolimuusin tai takrolimuusin, kanssa.

CYP3A:n substraatit

Samanaikainen anto (nieltävän) midatsolaamin kanssa, joka on herkkä CYP3A:n substraatti, lisäsi midatsolaamialtistusta 1,5-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin heikon CYP3A:n eston kanssa. CYP3A:n substraattien, kuten midatsolaamin, alpratsolaamin, diatsepaamin tai triatsolaamin annoksia ei tarvitse muuttaa, jos samanaikaisesti käytetään ivakaftoria (monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Ivakaftoria (monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) on tutkittu estrogeenia/progesteronia sisältävän ehkäisyvalmisteen kanssa, eikä sillä ole todettu olevan

merkittävää vaikutusta suun kautta otettavalle ehkäisyvalmisteelle altistukseen. Nieltävien ehkäisyvalmisteiden annosta ei siis tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskauden tulosta) ivakaftorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Kalydecon käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ivakaftori ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet ivakaftorin erittyvän imettävien naarasrottien rintamaitoon. Näin ollen vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Kalydeco-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Saatavana ei ole tietoja ivakaftorin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Ivakaftorilla oli rottien hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kalydecolla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ivakaftori saattaa aiheuttaa huimausta (ks. kohta 4.8), ja siksi huimausta kokevia potilaita pitää neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita siihen saakka, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi yhdistetyissä 48 viikon pituisissa faasin 3 lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ivakaftoria saaneilla vähintään 6-vuotiailla potilailla ja joiden ilmaantuvuus oli vähintään 3 % ja enintään 9 % suurempi kuin lumelääkeryhmässä, olivat päänsärky (23,9 %), suunielun kipu (22,0 %), ylähengitystieinfektio (22,0 %), nenän tukkoisuus (20,2 %), vatsakipu (15,6 %), nasofaryngiitti (14,7 %), ripuli (12,8 %), huimaus (9,2 %), ihottuma (12,8 %) ja yskösten bakteerit (12,8 %). Transaminaasien kohoamista esiintyi 12,8 %:lla ivakaftoria saaneista ja 11,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Yleisimmät 2 - <6-vuotiailla potilailla esiintyneet haittavaikutukset olivat nenän tukkoisuus (26,5 %), ylähengitystieinfektio (23,5 %), transaminaasien kohoaminen (14,7 %) ihottuma (11,8 %) ja yskösten bakteerit (11,8 %).

Ivakaftoria saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia haittavaikutuksia olivat vatsakipu ja transaminaasien nousu (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 3 esitetään havaitut haittavaikutukset ivakaftori-monoterapialla tehdyissä kliinisissä (lumelääkekontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa) tutkimuksissa, joissa ivakaftoriantistuksen pituus vaihteli 16 viikosta 144 viikkoon. Taulukossa 3 esitetään myös haittavaikutukset, joita on todettu käytettäessä ivakaftoria yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa. Haittavaikutusten yleisyyssluokitus on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyyssluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Yleisyyssluokitus
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	hyvin yleinen
	Nasofaryngiitti	hyvin yleinen
	Nuha	yleinen
Hermosto	Päänsärky	hyvin yleinen
	Huimaus	hyvin yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvakipu	yleinen
	Korvavaivat	yleinen
	Tinnitus	yleinen
	Tärykalvon hyperemia	yleinen
	Tasapainohäiriö	yleinen
	Korvan tukkoisuus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu	hyvin yleinen
	Nenän tukkoisuus	hyvin yleinen
	Nenän sivuonteloiden tukkoisuus	yleinen
	Nielun eryteema	yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	hyvin yleinen
	Ripuli	hyvin yleinen
	Pahoinvointi *	yleinen
Maksa ja sappi	Transaminaasien kohoaminen	hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma	hyvin yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintakivus	yleinen
	Rintatulehdus	melko harvinainen
	Gynekomastia	melko harvinainen
	Nännisairaus	melko harvinainen
	Nännikipu	melko harvinainen
Tutkimukset	Yskösten bakteerit	hyvin yleinen

* Haittavaikutusta raportoitin tällä yleisyydellä vain kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat ivakaftoria yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

Transaminaasien kohoaminen

Lumekontrolloiduissa 48 viikon pituisissa tutkimuksissa 1 ja 2, joissa ivakaftoria käytettiin monoterapiana ja jotka tehtiin vähintään 6-vuotiaille potilaille, >8 , >5 tai $>3 \times$ ULN suuruisten transaminaasien (ALT tai AST) maksimiarvojen ilmaantuvuus oli 3,7 %, 3,7 % ja 8,3 % ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 1,0 %, 1,9 % ja 8,7 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Kaksi potilasta, joista toinen sai lumelääkettä ja toinen ivakaftoria, lopetti hoidon lopullisesti kohonneiden transaminaasien vuoksi; arvo oli molemmilla $>8 \times$ ULN. Kenelläkään ivakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt transaminaasien kohoamista $>3 \times$ ULN yhdistettynä kokonaisbilirubiiniin

kohoamiseen $>1,5 \times \text{ULN}$. Ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla useimmat transaminaasien kohoamiset korkeintaan tasolle $5 \times \text{ULN}$ korjautuivat ilman hoidon keskeyttämistä. Ivakaftorin anto keskeytettiin useimmilta potilailta, joiden transaminaasit kohosivat tasolle $>5 \times \text{ULN}$. Kaikissa tapauksissa, joissa anto keskeytettiin kohonneiden transaminaasien vuoksi ja joissa antamista sen jälkeen jatkettiin, ivakaftorin annon jatkaminen onnistui (ks. kohta 4.4).

Lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa (enintään 24 viikkoa kestäneissä), joissa ivakaftoria käytettiin yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa, >8 , >5 tai $>3 \times \text{ULN}$ suuruisten transaminaasien (ALT tai AST) maksimiarvojen ilmaantuvuus oli samaa luokkaa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää yhdessä ivakaftorin kanssa saaneilla potilailla ja lumelääkettä saaneilla potilailla: 0,2 %, 1,0 % ja 3,4 % tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää yhdessä ivakaftorin kanssa saaneilla potilailla ja 0,4 %, 1,0 % ja 3,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Yksi hoitoa saanut potilas (0,2 %) ja kaksi lumelääkettä saanutta potilasta (0,4 %) lopetti hoidon lopullisesti kohonneiden transaminaasien vuoksi. Yksikään tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneista potilaista ei lopettanut hoitoa kohonneiden transaminaasien vuoksi.

Pediatriiset potilaat

Ivakaftori-monoterapian turvallisuutta arvioitiin 34 potilaalla iältään 2 - <6 vuotta, 61 potilaalla iältään 6 - <12 vuotta ja 94 potilaalla iältään 12 - <18 vuotta. Yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa käytetyn ivakaftorin turvallisuutta arvioitiin 98 potilaalla iältään 12 - <18 vuotta.

Turvallisuusprofiili on yleensä yhtäpitävä lapsilla ja nuorilla, ja se on myös yhtäpitävä aikuisten potilaiden kanssa.

Avoimen, 24 viikkoa kestäneen faasin 3 kliinisen tutkimuksen aikana, jossa ivakaftoria käytettiin monoterapiana ja johon osallistui 34 iältään 2–5-vuotiasta potilasta (tutkimus 7), transaminaasien (ALT tai AST) nousua $>3 \times \text{ULN}$ esiintyi 14,7 %:lla potilaista (5/34). Kaikilla näillä 5 potilaalla suurimmat ALT- tai AST-tasot olivat $>8 \times \text{ULN}$, ja ne palautuivat lähtötilanteen tasolle, kun ivakaftori-rakeiden anto keskeytettiin. Ivakaftorin anto lopetettiin pysyvästi yhdelle potilaalle. Potilailla, joiden ikä oli 6 - <12 vuotta, transaminaasien (ALT tai AST) tasolle $>3 \times \text{ULN}$ kohoamisen ilmaantuvuus oli 15,0 % (6/40) ivakaftorilla hoidetuilla potilailla ja 14,6 % (6/41) lumelääkettä saaneilla potilailla. Yhdellä tähän ikäryhmään kuuluvalla ivakaftorihoitoa saaneella potilaalla (2,5 %) ALT ja AST nousivat tasolle $>8 \times \text{ULN}$. Suurimmat maksan toimintakokeen arvot (ALT tai AST) olivat yleensä suurempia pediatriisilla potilailla kuin vanhemmilla potilailla. Ivakaftorin annon jatkaminen onnistui melkein kaikissa tapauksissa, joissa anto keskeytettiin transaminaasitasojen kohoamisen vuoksi ja joissa antamista sen jälkeen jatkettiin (ks. kohta 4.4). Lisäksi havaittiin tapauksia, jotka viittasivat uudelleenantamisen positiiviseen vasteeseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ivakaftorin yliannostukselle ei ole saatavissa erityistä vasta-ainetta. Yliannostuksen hoito koostuu yleisistä, elintoimintoja tukevista toimenpiteistä mukaan lukien vitaalitoimintojen, maksan toimintakokeiden tulosten ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R07AX02

Vaikutusmekanismi

Ivakaftori on CFTR-proteiinin tehostaja, toisin sanoen ivakaftori lisää *in vitro* kloridin kuljetusta CFTR-kanavaportin läpi määritetyissä gating-mutaatioissa (lueteltu kohdassa 4.1), joissa avoimen kanavan todennäköisyys vähenee verrattuna normaaliin CFTR:ään. Ivakaftori lisäsi myös *R117H*-CFTR:n avoimen kanavan todennäköisyyttä. *R117H*-CFTR:llä on sekä pieni avoimen kanavan todennäköisyys (huono kanavaportin toiminta) että vähäinen kanavavirran voimakkuus (johtokyky).

In vitro -reaktiot, joita on tavattu yhden kanavan ”patch clamp” -menetelmää hyödyntävissä kokeissa käyttämällä kalvolappuja jyräjoiden soluista, jotka ekspressoivat CFTR:n mutanteja muotoja, eivät välttämättä vastaa farmakodynaamista vastetta *in vivo* (esim. hien kloridi) tai kliinistä hyötyä. Tarkkaa mekanismia, jonka avulla ivakaftori tehostaa normaalien ja joidenkin mutanttien CFTR-muotojen kanavaportin toimintaa tässä järjestelmässä, ei ole täysin selvitetty.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ivakaftori-monoterapia

Tutkimuksissa 1 ja 2 ivakaftori aiheutti potilaille, joiden *CFTR*-geenin yhdessä alleelissa oli *G551D*-mutaatio, nopean (15 vuorokaudessa), merkittävän (keskimääräiset hien kloridin muutokset lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä olivat -48 mmol/l [95 % CI: -51, -45] ja -54 mmol/l [95 % CI: -62, -47]) ja pitkäaikaisen (48 viikon pituisen) hien kloridipitoisuuksien vähenemisen.

Tutkimuksen 5 osassa 1 ivakaftorihoito aiheutti potilaille, joiden *CFTR*-geenissä oli jokin muu gating-mutaatio kuin *G551D*-gating-mutaatio, nopean (15 vuorokaudessa) ja merkittävän keskimääräisen hien kloridin muutoksen, -49 mmol/l (95 % CI: -57, -41), lähtötilanteesta 8. hoitoviikon loppuun mennessä. Potilailla, joilla oli *G970R*-*CFTR*-mutaatio, keskimääräinen (SD) absoluuttinen hien kloridin muutos viikon 8 loppuun mennessä oli kuitenkin -6,25 (6,55) mmol/l. Tutkimuksen osassa 2 saatiin samankaltaisia tuloksia kuin osassa 1. Viikon 4 seurantakäynnillä (4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen) keskimääräiset hien kloridiarvot kussakin ryhmässä muistuttivat hoitoa edeltäviä arvoja.

Tutkimuksessa 6 vähintään 6-vuotiaille, kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli *R117H*-mutaatio *CFTR*-geenissä, hoitovoero hien kloridin keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta 24. hoitoviikon loppuun mennessä oli -24 mmol/l (95 % CI: -28, -20).

Ivakaftori yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa

Potilailla, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen, hoitovoero ivakaftorin ja tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän sekä lumelääkkeen välillä hien kloridissa tapahtuneena keskimääräisenä absoluuttisena muutoksena lähtötilanteesta viikolle 24 oli -10,1 mmol/l (95 % CI -11,4, -8,8). Potilailla, jotka olivat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla oli *CFTR*-jäänösaktiivisuuteen liittyvä toinen mutaatio, hoitovoero hien kloridissa tapahtuneena keskimääräisenä absoluuttisena muutoksena lähtötilanteesta viikolle 8 oli -9,5 mmol/l (95 % CI: -11,7, -7,3) ivakaftorin ja tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän sekä lumelääkkeen välillä ja -4,5 mmol/l (95 % CI: -6,7, -2,3) ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kalydeco-monoterapia

Tutkimukset 1 ja 2: tutkimukset kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli G551D-gating-mutaatioita

Kalydecon tehoa on arvioitu kahdessa faasin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui kliinisesti vakaita kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joiden *CFTR*-geenissä oli *G551D*-mutaatio vähintään yhdessä alleelissa ja joiden FEV₁-arvo oli ≥ 40 % ennustetusta.

Molempien tutkimusten potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 150 mg ivakaftoria tai lumelääkettä 12 tunnin välein rasvapitoisen ruoan kanssa 48 viikon ajan omien kystiseen fibroosiin määrättyjen hoitojensa (esim. tobramysiini, dornaasi alfa) lisäksi. Inhaloitavan hypertonisen natriumkloridin käyttö ei ollut sallittua.

Tutkimuksessa 1 arvioitiin 161:ä vähintään 12-vuotiasta potilasta, joista 122:lla (75,8 %) oli toisessa alleelissa *F508del*-mutaatio. Tutkimuksen alussa lumeryhmän potilaat käyttivät joitakin lääkevalmisteita useammin kuin ivakaftoriryhmän potilaat. Näitä lääkkeitä olivat dornaasi alfa (73,1 % vs. 65,1 %), salbutamoli (53,8 % vs. 42,2 %), tobramysiini (44,9 % vs. 33,7 %) ja salmeteroli/flutikasoni (41,0 % vs. 27,7 %). Lähtötilanteessa potilaiden keskimääräinen FEV₁-arvo oli 63,6 % ennustetusta (vaihteluväli: 31,6–98,2 %) ja keskimääräinen ikä 26 vuotta (vaihteluväli: 12–53 vuotta).

Tutkimuksessa 2 arvioitiin 52:a seulontavaiheessa 6–11-vuotiasta potilasta, joiden keskimääräinen (SD) kehonpaino oli 30,9 (8,63) kg ja joista 42:lla (80,8 %) oli toisessa alleelissa *F508del*-mutaatio. Lähtötilanteessa keskimääräinen FEV₁-arvo oli 84,2 % ennustetusta (vaihteluväli: 44,0–133,8 %) ja keskimääräinen ikä 9 vuotta (vaihteluväli: 6–12 vuotta). Kahdeksalla (30,8 %) potilaalla lumelääkeryhmässä ja neljällä (15,4 %) potilaalla ivakaftoria saaneessa ryhmässä FEV₁-arvo oli alle 70 % ennustetusta lähtötilanteessa.

Primaarinen tehon päätetapahtuma kummassakin tutkimuksessa oli keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta 24 hoitoviikon aikana.

Hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 10,6 prosenttiyksikköä (8,6, 12,6) tutkimuksessa 1 ja 12,5 prosenttiyksikköä (6,6, 18,3) tutkimuksessa 2. Hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä suhteellisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 17,1 % (13,9, 20,2) tutkimuksessa 1 ja 15,8 % (8,4, 23,2) tutkimuksessa 2. Keskimääräinen FEV₁-arvon muutos (litraa) lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 0,37 litraa ivakaftoriryhmässä ja 0,01 litraa lumelääkeryhmässä tutkimuksessa 1 ja 0,30 litraa ivakaftoriryhmässä ja 0,07 litraa lumelääkeryhmässä tutkimuksessa 2. Kummassakin tutkimuksessa parannukset FEV₁-arvossa alkoivat nopeasti (päivänä 15) ja kestivät aina viikon 48 loppuun asti.

Tutkimuksessa 1 hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä 12–17-vuotiailla potilailla oli 11,9 prosenttiyksikköä (5,9, 17,9). Tutkimuksessa 2 hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä potilailla, joiden lähtötilanteen FEV₁-arvo oli yli 90 % ennustetusta, oli 6,9 prosenttiyksikköä (-3,8, 17,6).

Kliinisesti merkityksellisten toissijaisten päätetapahtumien tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4. Ivakaftorin vaikutus muihin tehon päätetapahtumiin tutkimuksissa 1 ja 2				
	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
Päätetapahtuma	Hoitoero^a (95 % CI)	P-arvo	Hoitoero^a (95 % CI)	P-arvo
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta CFQ-R-kyselyn^b hengitystä koskevan osan pistemäärässä (pistettä)^c				
Viikon 24 loppuun mennessä	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Viikon 48 loppuun mennessä	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Keuhkojen toiminnan huononemisen suhteellinen riski				
Viikon 24 loppuun mennessä	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Viikon 48 loppuun mennessä	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta kehon painossa (kg)				
Viikolla 24	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta CFQ-R-kyselyn^b hengitystä koskevan osan pistemäärässä (pistettä)^c				
Viikolla 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta painoindeksissä (kg/m²)				
Viikolla 24	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Viikolla 48	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta z-pistemäärissä				
Paino iän mukaan, z-pisteet viikolla 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	<0,0001
Painoindeksi iän mukaan, z-pisteet viikolla 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	<0,0001
CI: luottamusväli; NA: ei analysoitu tapahtumien pienen ilmaantuvuuden vuoksi				
^a Hoitoero = ivakaftorin vaikutus vähennettynä lumelääkkeen vaikutuksella				
^b CFQ-R-kysely: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised on sairausspesifinen, terveyteen liittyvää elämänlaatua kystisessä fibroosissa mittaava kysely.				
^c Tutkimuksen 1 tiedot saatiin yhdistetyistä aikuisten/nuorten CFQ-R-kyselyn ja 12–13-vuotiaiden lasten CFQ-R-kyselyn tuloksista. Tutkimuksen 2 tiedot saatiin 6–11-vuotiaiden lasten CFQ-R-kyselyn tuloksista.				
^d Riskitiheyksien suhde ajalle, joka edelsi keuhkojen toiminnan huonontumisen ensimmäistä ilmentymää				
^e Alle 20-vuotiailla tutkimuspotilaille (CDC-kasvukäyrät)				

Tutkimus 5: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli muita gating-mutaatioita kuin G551D-gating-mutaatio

Tutkimus 5 oli faasin 3, kaksivaiheinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaihtovuoroinen tutkimus (osa 1), jota seurasi 16 viikon pituinen avoin jatkovaihe (osa 2).

Tutkimuksessa arvioitiin ivakaftorin tehoa ja turvallisuutta kystistä fibroosia sairastaville, vähintään 6-vuotiaille potilaille, joiden *CFTR*-geenissä oli muu gating-mutaatio kuin *G551D*-gating-mutaatio (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* tai *G1349D*).

Osassa 1 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 150 mg ivakaftoria tai lumelääkettä 12 tunnin välein yhdessä rasvapitoisen ruoan kanssa 8 viikon ajan omien kystisen fibroosin hoitoon määrättyjen lääkkeidensä lisäksi, minkä jälkeen he vaihtoivat 4–8 viikon hoitovapaan jakson jälkeen toiseen hoitoon toisen 8 viikon ajaksi. Inhaloitavan hypertonisen suolaliuoksen käyttöä ei sallittu. Osassa 2 kaikki potilaat saivat ivakaftoria osassa 1 todetun käyttöaiheen mukaisesti vielä 16 viikon ajan. Jatkuvan ivakaftorihoidon kesto oli 24 viikkoa niiden potilaiden kohdalla, jotka oli satunnaistettu osassa 1 lumelääke-ivakaftori-hoitojärjestykseen, ja 16 viikkoa niiden potilaiden kohdalla, jotka oli satunnaistettu osassa 1 ivakaftori-lumelääke-hoitojärjestykseen.

Mukaan otettiin 39 potilasta (keskimääräiseltä iältään 23 vuotta), joiden lähtötilanteen FEV₁-arvo oli ≥ 40 % ennustetusta (keskimääräinen FEV₁-arvo oli 78 % ennustetusta [43–119 %]). Heistä 62 %:lla (24/39) oli toisen alleelin *F508del-CFTR*-mutaatio. Yhteensä 36 potilasta jatkoi osassa 2 (18 hoitojärjestystä kohden).

Tutkimuksen 5 osassa 1 keskimääräinen lähtötilanteen prosenttiarvo ennustetusta FEV₁-arvosta lumelääkehoitoa saaneilla potilailla oli 79,3 % ja ivakaftoria saaneilla potilailla 76,4 %. Keskimääräinen lähtötilanteen jälkeinen kokonaisarvo oli 76,0 % lumelääkeryhmän ja 83,7 % ivakaftoriryhmän potilailla. Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta (primaarinen tehon päätemuuttuja) oli 7,5 % ivakaftorijaksolla ja -3,2 % lumelääkejaksolla. Ivakaftori- ja lumelääkehoitojen havaittu hoitoero oli 10,7 % (95 % CI: 7,3, 14,1; $P < 0,0001$).

Ivakaftorin vaikutus tutkimuksen 5 kokonaisväestöön (mukaan lukien toissijaiset päätetapahtumat painoindeksin absoluuttinen muutos 8. hoitoviikon kohdalla ja absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärässä 8. hoitoviikon loppuun mennessä) ja yksittäisten mutaatioiden mukaan (absoluuttiset muutokset hien kloridissa ja prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta viikolla 8) on esitetty taulukossa 5. Kliinisten (prosenttiarvo ennustetusta FEV₁-arvosta) ja farmakodynaamisten (hien kloridi) vasteiden perusteella ivakaftorin tehoa potilailla, joilla oli *G970R*-mutaatio, ei voitu osoittaa.

Taulukko 5. Ivakaftorin vaikutus tehon muuttujiin kokonaispopulaatiossa ja spesifisiin CFTR-mutaatioihin		
Absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta	Painoindeksi (BMI) (kg/m²)	CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärä (pistettä)
Viikon 8. loppuun mennessä	Viikolla 8	Viikon 8 loppuun mennessä
Kaikki potilaat (N = 39) Keskimääräinen (95 % CI) muutos lähtötilanteesta ivakaftoria vs. lumelääkettä saaneilla potilailla:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Potilaat ryhmiteltyinä mutaatiotyyppien mukaan (n)		
Keskimääräinen (pienin, suurin) muutos lähtötilanteesta ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla viikolla 8*:		
Mutaatio (n)	Hien kloridin absoluuttinen muutos (mmol/l)	Absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta (prosenttiyksikköä)
	Viikolla 8	Viikolla 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Tilastollista testausta ei suoritettu yksittäisten mutaatioiden pienten lukumäärien vuoksi.
† Tulokset on saatu yhdeltä potilaalta, jolla oli *G551S*-mutaatio; tiedot ovat viikon 8 kohdalta.
†† n = 3 hien kloridin absoluuttisen muutoksen analyysissa.

Tutkimuksen 5 osassa 2 keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta 16 viikon jatkuvan ivakaftorihoiton jälkeen (potilaat, jotka satunnaistettiin ivakaftori-lumelääke-hoitojärjestykseen osassa 1) oli 10,4 % (13,2 %). Seurantakäynnillä 4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta osan 2 viikolta 16 oli -5,9 % (9,4 %). Potilailla, jotka satunnaistettiin lumelääke-ivakaftori-hoitojärjestykseen osassa 1, todettiin lisäksi 3,3 %:n (9,3 %) keskimääräinen (SD) muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta ivakaftorin 16 lisähoitoviikon jälkeen. Seurantakäynnillä 4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta osan 2 viikolta 16 oli -7,4 % (5,5 %).

Tutkimus 3: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joiden CFTR-geenissä on F508del-mutaatio

Tutkimus 3 (osa A) oli 16 viikkoa kestävä, 4:1-satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu faasin 2 rinnakkaisryhmätutkimus ivakaftorilla (150 mg 12 tunnin välein). Tutkimukseen osallistui 140 kystistä fibroosia sairastavaa vähintään 12-vuotiasta potilasta, jotka olivat homotsygoottisia CFTR-geenin *F508del*-mutaation suhteen ja joiden FEV₁-arvo oli ≥ 40 % ennustetusta.

Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 16 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta (primaarinen tehon päätetapahtuma) oli 1,5 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja -0,2 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Arvioitu hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 1,7 prosenttiyksikköä (95 % CI: -0,6, 4,1); tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($P = 0,15$).

Tutkimus 4: Avoin jatkotutkimus

Tutkimuksen 4 potilaat, jotka saivat lumelääkehoitoa tutkimusten 1 ja 2 päättyessä, vaihtoivat ivakaftorihoitoon, ja ivakaftorihoitoa saaneet jatkoivat sitä vähintään 96 viikon ajan. Näin ivakaftorihoidon pituus oli vähintään 96 viikkoa lumelääke-ivakaftori-ryhmän potilaille ja vähintään 144 viikkoa ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaille.

Tutkimuksesta 1 tutkimukseen 4 jatkoi 144 potilasta, joista 67 oli lumelääke-ivakaftori-ryhmässä ja 77 ivakaftori-ivakaftori-ryhmässä. Tutkimuksesta 2 tutkimukseen 4 jatkoi 48 potilasta, joista 22 oli lumelääke-ivakaftori-ryhmässä ja 26 ivakaftori-ivakaftori-ryhmässä.

Taulukossa 6 on esitetty tulokset keskimääräisestä (SD) absoluuttisesta muutoksesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta kummassakin potilasryhmässä. Ivakaftori-lumelääke-ryhmän lähtötilanteen prosenttiarvo ennustetusta FEV₁-arvosta on saatu tutkimuksesta 4 ja ivakaftori-ivakaftori-ryhmän vastaava arvo tutkimuksista 1 ja 2.

Taulukko 6. Ivakaftorin vaikutus prosenttiarvoon ennustetusta FEV₁-arvosta tutkimuksessa 4			
Alkuperäinen tutkimus ja hoitoryhmä	Ivakaftorihoidon pituus (viikkoa)	Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta (prosenttiyksikköä)	
		N	Keskiarvo (SD)
Tutkimus 1			
Ivakaftori	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Lumelääke	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Tutkimus 2			
Ivakaftori	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Lumelääke	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Sokkoutetun, kontrolloidun, 48 viikon pituisen faasin 3 tutkimuksen aikana annettu hoito.
† Muutos aikaisemman tutkimuksen lähtötilanteesta 48 viikon lumelääkehoidon jälkeen.

Kun keskimääräistä (SD) absoluuttista muutosta prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta verrataan tutkimuksesta 1 tutkimukseen 4 jatkaneiden ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaiden (n = 72) lähtötilanteen arvoon, muutos oli 0,0 % (9,05). Ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilailla (n = 25), jotka siirtyivät tutkimuksesta 2, muutos oli puolestaan 0,6 % (9,1). Tämä osoittaa, että ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaiden ensimmäisessä tutkimuksessa viikolla 48 havaittu parannus prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta (päivästä 0 viikon 48 loppuun mennessä) säilyi viikon 144 loppuun asti. Lisäparannusta tutkimuksen 4 aikana (viikosta 48 viikon 144 loppuun mennessä) ei tapahtunut.

Tutkimuksen 1 lumelääke-ivakaftori-ryhmän potilailla keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli korkeampi alkuperäisessä tutkimuksessa potilaiden saadessa lumelääkettä (1,34 tapahtumaa/vuosi) kuin seuraavassa tutkimuksessa 4, jolloin potilaat siirtyivät saamaan ivakaftoria (0,48 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48 ja 0,67 tapahtumaa/vuosi viikosta 48 viikkoon 96). Tutkimuksen 1 ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilailla keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli 0,57 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48, jolloin potilaat saivat ivakaftoria. Kun potilaat siirrettiin tutkimukseen 4, keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli 0,91 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48 ja 0,77 tapahtumaa/vuosi viikosta 48 viikkoon 96.

Tutkimuksesta 2 siirtyneillä potilailla tapahtumien lukumäärä kaiken kaikkiaan oli pieni.

Tutkimus 6: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli CFTR-geenin R117H-mutaatio

Tutkimuksessa 6 arvioitiin 69:ää vähintään 6-vuotiaista potilasta, joista 53:lla (76,8 %) oli *F508del*-mutaatio toisessa alleelissa. Vahvistettu *R117H* poly-T -variantti oli 38 potilaalla *5T* ja 16 potilaalla *7T*. Lähtötilanteessa keskimääräinen FEV₁-arvo oli 73 % ennustetusta (vaihteluväli: 32,5–105,5 %) ja keskimääräinen ikä 31 vuotta (vaihteluväli: 6–68 vuotta). Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 24. viikon loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta (primaarinen tehon päätetapahtuma) oli 2,57 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja 0,46 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Arvioitu hoitoero ivakaftori- ja lumelääkeryhmien välillä oli 2,1 prosenttiyksikköä (95 % CI: -1,1, 5,4).

Vähintään 18-vuotiaille potilaille tehtiin etukäteen suunniteltu alaryhmäanalyysi (26 potilasta lumelääkeryhmässä ja 24 potilasta ivakaftoriryhmässä). Ivakaftorihoidon aikaansaama keskimääräinen absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta viikon 24 loppuun mennessä oli 4,5 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja -0,46 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Arvioitu hoitoero ivakaftori- ja lumelääkeryhmien välillä oli 5,0 prosenttiyksikköä (95 % CI: 1,1, 8,8).

Iältään 6–11-vuotiaiden potilaiden alaryhmäanalyysissä (8 lumelääkepotilasta ja 9 ivakaftoripotilasta) keskimääräinen prosenttiarvo ennustetusta FEV₁-arvosta parani lumelääkeryhmässä lähtötason 94,0 %:sta lähtötason jälkeiseen 98,4 %:iin, kun se taas ivakaftoriryhmässä huononi hieman lähtötilanteen 97,5 %:sta lähtötilanteen jälkeiseen 96,2 %:iin. Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta oli -2,8 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja 3,5 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli -6,3 prosenttiyksikköä (95 % CI: -12,0, -0,7). Tilastollista analyysia ei tehty 12–17-vuotiaille potilaille, sillä tutkimuksessa oli mukana vain 2 tämän ikäryhmän potilasta.

Alaryhmäanalyysissä potilaille, joilla oli vahvistettu geneettinen variantti *R117H-5T*, ero keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 5,3 % (95 % CI: 1,3, 9,3). Potilailla, joilla oli vahvistettu geneettinen variantti *R117H-7T*, hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 0,2 % (95 % CI: -8,1, 8,5).

Toissijaisia tehon muuttujia olivat hien kloridin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoitoviikon 24 loppuun mennessä, painoindeksi (BMI) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoitoviikolla 24, absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärässä hoitoviikon 24 loppuun mennessä ja aika keuhkojen toiminnan huonontumisen ensimmäiseen ilmentymään. Hoitoeroja ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä havaittiin ainoastaan CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevassa osassa (hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä 24 hoitoviikon jälkeen oli 8,4 [2,2, 14,6] pistettä) ja hien kloridin keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta (ks. Farmakodynaamiset vaikutukset).

Kalydeco yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa

Kalydecon tehoa ja turvallisuutta yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla arvioitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa: 24 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 504 vähintään 12-vuotiaista potilasta, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen, ja satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkkeellä ja ivakaftorilla kontrolloidussa, kaksivaiheisessa, kolmea hoitoa käyttäneessä, 8 viikkoa kestäneessä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 244 vähintään 12-vuotiaista potilasta, jotka olivat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla oli lisäksi *CFTR*-jäännösaktiivisuuden liittyvä toinen mutaatio. Käynnissä on 96 viikkoa kestävä avoin siirtymätutkimus, jossa yhdistelmähoidon pitkäaikaisturvallisuutta ja -tehoa arvioidaan molemmissa potilasryhmissä. Lisätietoja on tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmävalmisteen valmisteyhteenvedossa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Kalydecon käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa kystisessä fibroosissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltainen terveissä aikuisissa tutkimushenkilöissä ja kystistä fibroosia sairastavissa potilaissa.

Terveille, ei-paastonneille vapaaehtoisille suun kautta annetun 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen AUC-arvo (\pm SD) oli 10600 (5260) ng*h/ml ja keskimääräinen C_{max} -arvo 768 (233) ng/ml. Kun ivakaftoria annettiin 12 tunnin välein, vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin päiviin 3–5 mennessä, kumulaatiokertoimen ollessa 2,2–2,9.

Imeytyminen

Kun ivakaftoria annettiin suun kautta toistuvasti 12 tunnin välein, altistus suureni yleensä annoksen kasvun (25 mg:sta 450 mg:aan) mukaisesti. Ivakaftorialtistus kasvoi noin 2,5–4-kertaisesti, kun ivakaftoria annettiin rasvapitoisen ruoan kanssa. Yhdessä tetsakaftorin kanssa annetun ivakaftorin AUC-arvo suureni noin kolminkertaiseksi, kun lääke annettiin rasvapitoisen ruoan kanssa. Ivakaftori tulee antaa rasvapitoisen ruoan kanssa riippumatta siitä, käytetäänkö sitä monoterapiana vai yhdessä tetsakaftorin kanssa. Ei-paastonneista mitatun T_{max} -arvon mediaani (vaihteluväli) on noin 4,0 (3,0, 6,0) tuntia.

Ivakaftorirakeilla (2×75 mg:n annospussit) oli samankaltainen biologinen hyötyosuus kuin 150 mg:n tabletilla, kun ne annettiin rasvapitoisen ruoan kanssa terveille aikuisille koehenkilöille. Rakeiden ja tablettien pienimmän neliösumman menetelmällä mitattu geometrinen keskiarvojen suhde (90 % CI) oli AUC_{0-∞}-arvon osalta 0,951 (0,839, 1,08) ja C_{max} -arvon osalta 0,918 (0,750, 1,12). Ruoan vaikutus ivakaftorin imeytymiseen on sama molempien lääkeformien kohdalla (tabletit ja rakeet).

Jakautuminen

Ivakaftori sitoutuu noin 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin. Ivakaftori ei sitoudu ihmisen punasoluihin.

Kun terveille, ei-paastonneissa tilassa oleville tutkimushenkilöille annettiin 150 mg:n annos ivakaftoria suun kautta 12 tunnin välein 7 vuorokauden ajan, näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (\pm SD) oli 353 (122) litraa.

Kun kystistä fibroosia sairastaville potilaille annettiin suun kautta 150 mg ivakaftoria 12 tunnin välein ja 100 mg tetsakaftoria kerran päivässä ilman paastoa, ivakaftorin näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (\pm SD) oli 206 (82,9) litraa.

Biotransformaatio

Ivakaftori metaboloituu laajasti ihmisessä. *In vitro* ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että ivakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A:n avulla. M1 ja M6 ovat ivakaftorin kaksi päämetaboliittia ihmisessä. M1:n voimakkuus on noin 1/6 ivakaftorin voimakkuudesta, ja metaboliitin katsotaan olevan farmakologisesti aktiivinen. M6:n voimakkuus on alle 1/50 ivakaftorin voimakkuudesta, ja metaboliitin ei katsota olevan farmakologisesti aktiivinen.

CYP3A4:n mahdollisesti heikentyneen toiminnan vaikutusta ivakaftorialtistukseen potilailla, jotka ovat CYP3A4*22-variantin kantajia, ei tunneta.

Eliminaatio

Suurin osa terveille vapaaehtoisille suun kautta annetusta ivakaftorista (87,8 %) eliminoitui ulosteen mukana metabolisen muuntumisen jälkeen. Päämetaboliitit M1 ja M6 muodostivat noin 65 % eliminoidusta kokonaisannoksesta, josta M1:n osuus oli 22 % ja M6:n osuus 43 %. Ivakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana kanta-aineena oli merkityksetöntä. Näennäinen

terminaalinen puoliintumisaika oli noin 12 tuntia kerta-annoksen jälkeen ei-paastonneessa tilassa. Ivakaftorin näennäinen puhdistuma (CL/F) oli samankaltainen terveissä tutkimushenkilöissä ja kystistä fibroosia sairastavissa potilaissa. Puhdistuman keskiarvo (\pm SD) 150 mg:n kerta-annoksella oli 17,3 (8,4) l/h terveissä tutkimushenkilöissä.

Kun kystistä fibroosia sairastaville potilaille annettiin suun kautta 150 mg ivakaftoria 12 tunnin välein ja 100 mg tetsakaftoria kerran päivässä ilman paastoa, ivakaftorin näennäisen puhdistuman keskiarvo (\pm SD) oli 15,7 (6,38) l/h. Kun kystistä fibroosia sairastaville potilaille annettiin vakaassa tilassa ivakaftoria yhdessä tetsakaftorin kanssa, ivakaftorin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo (SD) oli noin 9,3 (1,7) tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ivakaftorin farmakokinetiikka on yleensä lineaarista aikaan tai annokseen nähden välillä 25–250 mg.

Maksan vajaatoiminta

Ivakaftorin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavista aikuispotilaista (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) mitattu ivakaftorin C_{\max} oli samankaltainen (keskimääräinen [\pm SD] 735 [331] ng/ml) kuin terveillä, demografisesti vastaavilla tutkimushenkilöillä, mutta ivakaftorin $AUC_{0-\infty}$ oli noin kaksi kertaa suurempi (keskimääräinen [\pm SD] 16 800 [6 140] ng*h/ml). Simulaatiot, joilla ennustettiin ivakaftorialtistusta vakaassa tilassa, osoittivat, että vähentämällä annosta 150 mg:sta 12 tunnin välein 150 mg:aan kerran vuorokaudessa, kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden vakaan tilan C_{\min} -arvot olisivat vastaavat kuin niiltä aikuisilta mitatut, joiden maksan toiminta oli normaali ja jotka saivat 150 mg:n annoksen 12 tunnin välein. Näiden tulosten perusteella suositellaan Kalydeco-monoterapian annostuksen muuttamista kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

Kun kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) sairastaville potilaille annettiin useita ivakaftori- ja tetsakaftoriannoksia 10 päivän ajan, ivakaftorin AUC-arvo suureni 50 %:lla ja tetsakaftorin AUC- ja C_{\max} -arvot 36 %:lla ja 10 %:lla. Näiden tulosten perusteella suositellaan Kalydecon annostuksen muuttamista yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15) vaikutusta ivakaftorin farmakokinetiikkaan monoterapiassa tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa ei ole tutkittu. Ei tiedetä, missä määrin altistus suurenee näillä potilailla, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin mitä kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla on todettu. Kalydecon käyttöä monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei sen vuoksi suositella, elleivät hyödyt ole riskejä suuremmat (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 ja kohta 4.4).

Annoksen muuttamista lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidetä tarpeellisena.

Munuaisten vajaatoiminta

Ivakaftorilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille monoterapiana eikä yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa. Ihmisellä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa ivakaftoria käytettiin monoterapiana, ivakaftorin ja sen metaboliittien eliminaatio virtsan kautta oli minimaalista (vain 6,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta). Merkityksetön määrä ivakaftoria erittyi virtsaan muuttumattomana kanta-aineena (vähemmän kuin 0,01 % suun kautta annetun 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen).

Annoksen muuttamista ei suositella lievässä ja kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Varovaisuutta suositellaan, kun ivakaftoria annetaan monoterapiana tai yhdessä tetsakaftorin kanssa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinin puhdistuma enintään 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairauksessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ivakaftorin farmakokineetiikkaan valkoihoisilla (n=379) tai muilla (n=29) potilailla.

Sukupuoli

Ivakaftorin farmakokineettiset parametrit ovat miehillä ja naisilla samankaltaiset riippumatta siitä, käytetäänkö ivakaftoria monoterapiana vai yhdessä tetsakaftorin kanssa.

Iäkkäät

Ivakaftori-monoterapialla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi vähintään 65-vuotiaita potilaita sen määrittämiseen, ovatko farmakokineettiset parametrit tässä ikäryhmässä samanlaiset kuin nuoremmilla aikuisilla vai ei.

Ivakaftorin ja tetsakaftorin yhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana yli 75-vuotiaita potilaita. Ivakaftorin ja tetsakaftorin yhdistelmän farmakokineettiset parametrit ovat iäkkäillä (65–72-vuotiailla) potilailla samankaltaiset kuin nuoremmilla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä määritetty ennustettu ivakaftorialtistus, joka perustuu faasin 2 ja 3 tutkimuksissa havaittuihin ivakaftoripitoisuuksiin, on esitetty ikäryhmittäin taulukossa 7. Ennustettu altistus 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä perustuu populaatiofarmakokineettisen mallin mukaisiin, tästä ikäryhmästä saatuja tietoja hyödyntäviin simulaatioihin.

Taulukko 7. Keskimääräinen (SD) ivakaftorialtistus ikäryhmittäin			
Ikäryhmä	Annos	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ, ss} (ng·h/ml)
2–5-vuotiaat (<14 kg)	50 mg 12 tunnin välein	577 (317)	10 500 (4260)
2–5-vuotiaat (≥14 kg - <25 kg)	75 mg 12 tunnin välein	629 (296)	11 300 (3820)
6–11-vuotiaat (≥14 kg - <25 kg)	75 mg 12 tunnin välein	641 (329)	10 760 (4470)
6–11-vuotiaat (≥25 kg)	150 mg 12 tunnin välein	958 (546)	15 300 (7340)
12–17-vuotiaat	150 mg 12 tunnin välein	564 (242)	9 240 (3420)
Aikuiset (≥18-vuotiaat)	150 mg 12 tunnin välein	701 (317)	10 700 (4100)

Ivakaftorin ja tetsakaftorin yhdistelmän farmakokineettiset parametrit nuorilla (12–17-vuotiailla) potilailla ovat samankaltaiset kuin aikuisilla (ks. taulukko 8).

Taulukko 8. Keskimääräinen (SD) ivakaftorialtistus ikäryhmittäin, kun ivakaftoria käytetään yhdessä tetsakaftorin kanssa			
Ikäryhmä	Annos	Ivakaftorin keskimääräinen (SD) C_{min, ss} (ng/ml)	Ivakaftorin keskimääräinen (SD) AUC_{τ, ss} (ng·h/ml)
12–17-vuotiaat n = 97	tetsakaftori 100 mg kerran päivässä / ivakaftori 150 mg 12 h välein	700 (413)	11400 (5500)
Aikuiset (≥18-vuotiaat) n = 389	tetsakaftori 100 mg kerran päivässä / ivakaftori 150 mg 12 h välein	738 (318)	11400 (4140)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ivakaftoriin liittyi vähäistä rakkularauhasten painon laskua, hedelmällisyyden kokonaisindeksin ja tiineyksien lukumäärän laskua naarailta, jotka pariutuivat hoidettujen urosten kanssa, sekä keltarauhasten määrän ja implantaatiopaikkojen määrän merkittävää laskua ja sen seurauksena poikueiden keskimääräisen koon pienenemistä ja elinkelpoisten alkioiden määrän vähenemistä hoidetuilla naarailta. Hedelmällisyyttä koskevien löydösten haittavaikutuksetonta altistustasoa kuvaavan NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 4-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille käytettäessä ivakaftori-monoterapiaa aikuisilla ihmisillä, jotka saavat suurinta ihmiselle suositeltua annosta (MRHD).

Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa ivakaftori pienensi eloonjäämis- ja imetyksindeksejä ja alensi poikasten painoa. Elinkelpoisuuden ja jälkeläisten kasvun NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 3-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille käytettäessä ivakaftori-monoterapiaa aikuisilla ihmisillä, jotka saavat suurinta ihmiselle suositeltua annosta. Ivakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien ja kaniinien istukan.

Kaihilöydöksiä todettiin nuorilla rotilla, joille oli annettu syntymän jälkeisinä päivinä 7–35 ivakaftoria annoksina, joilla saavutettiin 0,22 kertaa ihmisen altistus suurimmalla ihmiselle suositellulla annoksella ivakaftorin ja sen metaboliittien systeemisen altistuksen perusteella ivakaftori-monoterapiassa. Tätä löydöstä ei ole todettu tiineysajan päivinä 7–17 ivakaftorihoitoa saaneiden naarasrottien sikiöillä, rotan poikasilla, jotka altistuivat ivakaftorille maidon kautta syntymän jälkeiseen päivään 20 asti, 7 viikon ikäisillä rotilla, eikä 3,5–5 kuukauden ikäisillä koirilla, joita hoidettiin ivakaftorilla. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosiasetaattisuksinaatti
Kroskarmelloosinatrium
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (PEG 3350)
Talkki
Indigokarmiini-alumiinilakka (E132)
Karnaubavaha

Painomuste

Sellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)
Ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu lämpömuovattuun (polyklooritrifluoroetyyleeni (PCTFE)/folio) läpipainopakkaukseen tai suuritiheyksiseen polyetyleenipulloon (HDPE), jossa on polypropyleenista valmistettu turvasuljin, foliolla vuorattu induktiotiiviste ja molekyyliseula kuivatteena.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavissa:

- 28 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä läpipainolevy
- 56 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä läpipainopakkaus
- 56 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä pullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/001

EU/1/12/782/002

EU/1/12/782/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. heinäkuuta 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28 huhtikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 50 mg, rakeet, annospussi

Kalydeco 75 mg, rakeet, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kalydeco 50 mg, rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 50 mg ivakaftoria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi annospussi sisältää 73,2 mg laktoosia (monohydraattina)

Kalydeco 75 mg, rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 75 mg ivakaftoria

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi annospussi sisältää 109,8 mg laktoosia (monohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet, annospussi

Valkoiset tai lähes valkoiset rakeet, joiden läpimitta on noin 2 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kalydeco-rakeet on tarkoitettu sellaisten kystistä fibroosia (CF) sairastavien, vähintään 2-vuotiaiden ja alle 25 kg painavien lasten hoitoon, joilla on yksi seuraavista (luokan III) gating-mutaatioista *CFTR*-geenissä: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R* (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Kalydecoa saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta kystisen fibroosin hoidosta. Jos potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, ennen hoidon aloittamista on käytettävä täsmällistä ja validoitua genotyyppitysmenetelmää käyttöaiheen mukaisen mutaation olemassaolon vahvistamiseksi vähintään yhdessä *CFTR*-geenin alleelissa.

Annostus

Vähintään 2-vuotiaiden lasten sekä nuorten ja aikuisten annostus on taulukon 1 mukainen.

Taulukko 1: Annostusohjeet vähintään 2-vuotiaille potilaille		
Paino	Annos	Kokonaisvuorokausiannos
<14 kg	50 mg rakeita suun kautta 12 tunnin välein rasvapitoisen ruoan kanssa	100 mg
≥14 kg - <25 kg	75 mg rakeita suun kautta 12 tunnin välein rasvapitoisen ruoan kanssa	150 mg
≥25 kg	Ks. lisätietoja Kalydeco-tablettien valmisteyhteenvedosta	

Unohtunut annos

Jos annos on unohtunut ja on kulunut enintään 6 tuntia siitä, kun se tavallisesti otetaan, potilasta on kehoitettava ottamaan se mahdollisimman pian ja ottamaan sen jälkeen seuraava annos tavallisen annosaikataulun mukaisesti. Jos on kulunut yli 6 tuntia siitä, kun annos tavallisesti otetaan, potilasta on kehoitettava odottamaan seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen.

CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö

Kun Kalydecoa käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, telitromysiini ja klaritromysiini) kanssa, Kalydecon annosta on pienennettävä 50 mg:aan kaksi kertaa viikossa, jos potilas on vähintään 2-vuotias ja painaa alle 14 kg, ja 75 mg:aan kaksi kertaa viikossa, jos potilas painaa 14 kg - <25 kg (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kun Kalydecoa käytetään samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. flukonatsoli, erytromysiini) kanssa, Kalydecon annos on kuten edellä suositellaan, mutta annos annetaan kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Erityisväestöt

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Varovaisuutta suositellaan käytettäessä Kalydecoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinin puhdistuma korkeintaan 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2.)

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastaville potilaille. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville suositellaan pienempää, kerran päivässä annettavaa 50 mg:n annosta, jos potilas on vähintään 2-vuotias ja painaa alle 14 kg, ja kerran päivässä annettavaa 75 mg:n annosta, jos potilas painaa 14 kg - <25 kg. Kalydecon käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole kokemusta, eikä sen käyttöä siksi suositella, elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole riskejä suuremmat. Tällaisissa tapauksissa aloitusannoksen tulee olla kuten edellä suositellaan, mutta annos annetaan joka toinen päivä. Antovälejä tulee säätää klinisen vasteen ja sietokyvyn mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Kalydecon tehoa ja turvallisuutta alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Kutakin annospussia saa käyttää vain kerran.

Kukin annospussi rakeita on sekoitettava 5 ml:aan potilaan iälle sopivaa pehmeätä ruokaa tai nestettä ja nautittava kokonaan välittömästi. Ruoan tai nesteen on oltava korkeintaan huoneenlämpöistä. Jos seosta ei nautita välittömästi, se pitää nauttia tunnin kuluessa, sillä seoksen on osoitettu pysyvän stabiilina tunnin ajan. Juuri ennen antoa tai heti annon jälkeen on nautittava rasvapitoinen ateria tai välipala.

Greippiä tai Sevillan appelsiineja sisältävää ruokaa ja juomaa on vältettävä hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tutkimuksiin 1, 2, 5 ja 7 (ks. kohta 5.1) otettiin mukaan vain sellaisia kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joilla oli (luokan III) gating-mutaatio *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R* vähintään yhdessä *CFTR*-geenin alleelissa.

Tutkimukseen 5 otettiin mukaan neljä potilasta, joilla oli *G970R*-mutaatio. Kolmella neljästä potilaasta hien kloridin mittauksessa todettu muutos oli <5 mmol/l, eikä tämä ryhmä osoittanut kliinisesti oleellista FEV₁-arvon parannusta 8 viikon hoidon jälkeen. Kliinistä tehoa potilailla, joilla oli *CFTR*-geenin *G970R*-mutaatio, ei voitu varmistaa (ks. kohta 5.1).

Tehoa koskevat tulokset faasin 2 tutkimuksesta, joka tehtiin kystistä fibroosia sairastaville potilaille, jotka olivat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaatiolle, eivät osoittaneet tilastollisesti merkitsevää eroa FEV₁-arvon suhteen 16 viikon ivakaftorihoidon aikana lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1). Siksi Kalydeco-monoterapian käyttöä näiden potilaiden hoitoon ei suositella.

Vaikutus maksan toimintakokeisiin

Kohtalaiset transaminaasien (alaniinitransaminaasi [ALT] tai aspartaattitransaminaasi [AST]) nousut ovat yleisiä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Transaminaasiarvojen nousua on todettu joillakin potilailla, jotka saivat ivakaftoria monoterapiana. Siksi maksan toimintakokeita suositellaan tehtäväksi kaikille potilaille ennen ivakaftorihoidon aloittamista, kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen. Kaikkien niiden potilaiden kohdalla, joiden transaminaasitasot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava maksan toimintakokeiden tiheämpää tarkkailua. Jos transaminaasiarvot nousevat merkittävästi (esim. ALT- tai AST-arvo on >5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [ULN] nähden tai ALT- tai AST-arvo on >3 x ULN ja bilirubiiniarvo on >2 x ULN), anto on keskeytettävä ja arvoja on seurattava tiiviisti laboratoriotulosten, kunnes poikkeavuudet häviävät. Hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava, kun transaminaasiarvot ovat palautuneet normaalille tasolle (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Ivakaftorin käyttöä ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ellei hyötyjen odoteta olevan suurempia kuin riskit (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä ivakaftoria potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Elinsiirron jälkeen

Ivakaftorin käyttöä kystistä fibroosia sairastavien elinsiirtopotilaiden hoidossa ei ole tutkittu. Sen vuoksi käyttöä elinsiirtopotilaiden hoitoon ei suositella. Ks. kohdasta 4.5 tietoja yhteisvaikutuksista siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A:n indusoijat

Ivakaftorialtistus saattaa vähentyä käytettäessä samanaikaisesti CYP3A:n indusoijia, jolloin ivakaftorin teho saattaa hävitä. Siksi Kalydecon samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n estäjät

Kalydecon annosta täytyy muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Kaihi

Ivakaftoria saaneilla pediatriisilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen ei-synnynnäistä silmän mykiön samentumista ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia. Vaikka joissakin tapauksissa oli olemassa muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), mahdollista hoidon aiheuttamaa riskiä ei voida poissulkea. Pediatriisille potilaille, joille aloitetaan ivakaftorihoito, on suositeltavaa tehdä oftalmologinen tutkimus ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Laktoosi

Kalydeco sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ivakaftori on CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatti. Se on CYP3A:n ja P-gp:n heikko estäjä sekä CYP2C9:n mahdollinen estäjä. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että ivakaftori ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n eikä P-gp:n substraatti. Ei tiedetä, ovatko ivakaftori ja/tai sen metaboliitit BCRP:n substraatteja.

Ivakaftorin farmakokinetiikkaan vaikuttavat lääkevalmisteet:

CYP3A:n indusoijat

Ivakaftorin samanaikainen anto rifampisiin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n indusoija, vähensi ivakaftorialtistusta (AUC) 89 % ja vähensi hydroksimetyyli-ivakaftorille (M1) altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Kalydecon samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n indusoijien, kuten rifampisiin, rifabutiinin, fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin tai mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Kalydecon annoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai heikkojen CYP3A:n indusoijien kanssa.

CYP3A:n estäjät

Ivakaftori on herkkä CYP3A-substraatti. Samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n estäjä, lisäsi ivakaftorialtistusta (AUC-arvona mitattuna) 8,5-kertaisesti ja lisäsi M1:lle altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Kalydeco-annoksen pienentäminen on suositeltavaa, kun samanaikaisesti annetaan voimakkaita CYP3A-estäjiä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia, posakonatsolia, vorikonatsolia, telitromysiiniä tai klaritromysiiniä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Flukonatsolin, CYP3A:n kohtalaisen estäjän, samanaikainen anto lisäsi ivakaftorialtistusta 3-kertaisesti ja lisäsi M1:lle altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Kalydeco-annoksen pienentäminen on suositeltavaa potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kohtalaisia CYP3A-estäjiä, kuten flukonatsolia tai erytromysiiniä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ivakaftorin samanaikainen anto greippimehun kanssa, joka sisältää yhden tai useamman kohtalaisesti CYP3A:ta estävän komponentin, saattaa lisätä ivakaftorialtistusta. Greippiä tai Sevillan appelsiineja sisältävää ruokaa ja juomaa tulee välttää Kalydeco-hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Siprofloksasiini

Siprofloksasiinin samanaikainen anto ivakaftorin kanssa ei vaikuttanut ivakaftorialtistukseen. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun Kalydecoa annetaan samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa.

Ivakaftori vaikuttaa seuraaviin lääkevalmisteisiin:

Ivakaftorin anto saattaa lisätä systeemistä altistusta sellaisille lääkevalmisteille, jotka ovat CYP3A:n ja/tai P-gp:n ja/tai CYP2C9:n herkkiä substraatteja, mikä saattaa lisätä tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia.

CYP2C9:n substraattit

Ivakaftori saattaa estää CYP2C9:ää. Siksi INR-arvon (International Normalized Ratio) tarkkailu on suositeltavaa, kun Kalydecoa annetaan samanaikaisesti varfariinin kanssa. Muita lääkevalmisteita, joille altistuminen saattaa lisääntyä, ovat glimepiridi ja glipitsidi; näitä lääkevalmisteita on käytettävä varoen.

Digoksiini ja muut P-gp:n substraattit

Samanaikainen anto digoksiinin kanssa, joka on herkkä P-gp:n substraatti, lisäsi digoksiinialtistusta 1,3-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin heikon P-gp:n eston kanssa. Kalydecon anto saattaa lisätä systeemistä altistusta sellaisille lääkevalmisteille, jotka ovat P-gp:n herkkiä substraatteja, mikä saattaa lisätä tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. Varovaisuutta ja potilaan asianmukaista tarkkailua suositellaan samanaikaisessa käytössä digoksiinin tai muiden kapean terapeuttisen indeksin omaavien P-gp:n substraattien, kuten siklosporiinin, everolimuusin, sirolimuusin tai takrolimuusin, kanssa.

CYP3A:n substraattit

Samanaikainen anto (nieltävän) midatsolaamin kanssa, joka on herkkä CYP3A:n substraatti, lisäsi midatsolaamialtistusta 1,5-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin heikon CYP3A:n eston kanssa. CYP3A:n substraattien, kuten midatsolaamin, alpratsolaamin, diatsepaamin tai triatsolaamin annoksia ei tarvitse muuttaa, jos samanaikaisesti käytetään ivakaftoria (monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Ivakaftoria on tutkittu estrogeenia/progesteronia sisältävän ehkäisyvalmisteiden kanssa, eikä sillä ole todettu olevan merkittävää vaikutusta suun kautta otettavalle ehkäisyvalmisteelle altistukseen. Nieltävien ehkäisyvalmisteiden annosta ei siis tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskauden tulosta) ivakaftorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Kalydecon käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ivakaftori ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet ivakaftorin erittyvän imettävien naarasrottien rintamaitoon. Näin ollen vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On

päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Kalydeco-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Saatavana ei ole tietoja ivakaftorin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Ivakaftorilla oli rottien hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kalydecolla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ivakaftori saattaa aiheuttaa huimausta (ks. kohta 4.8), ja siksi huimausta kokevia potilaita pitää neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita siihen saakka, kunnes oireet häviävät.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi yhdistetyissä 48 viikon pituisissa faasin 3 lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ivakaftoria saaneilla vähintään 6-vuotiailla potilailla ja joiden ilmaantuvuus oli vähintään 3 % ja enintään 9 % suurempi kuin lumelääkeryhmässä, olivat päänsärky (23,9 %), suunielun kipu (22,0 %), ylähengitystieinfektio (22,0 %), nenän tukkoisuus (20,2 %), vatsakipu (15,6 %), nasofaryngiitti (14,7 %), ripuli (12,8 %), huimaus (9,2 %), ihottuma (12,8 %) ja yskösten bakteerit (12,8 %). Transaminaasien kohoamista esiintyi 12,8 %:lla ivakaftoria saaneista ja 11,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Yleisimmät 2 - <6-vuotiailla potilailla esiintyneet haittavaikutukset olivat nenän tukkoisuus (26,5 %), ylähengitystieinfektio (23,5 %), transaminaasien kohoaminen (14,7 %) ihottuma (11,8 %) ja yskösten bakteerit (11,8 %).

Ivakaftoria saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia haittavaikutuksia olivat vatsakipu ja transaminaasien nousu (ks. kohta 4.4).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 2 esitetään havaitut haittavaikutukset ivakaftorilla tehdyissä kliinisissä (lumelääkekontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa) tutkimuksissa, joissa ivakaftorialtistuksen pituus vaihteli 16 viikosta 144 viikkoon. Haittavaikutusten yleisyysluokitus on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Haittavaikutukset, joita esiintyi ivakaftorihoitoa saaneilla, vähintään 2-vuotiailla potilailla		
Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Yleisyysluokitus
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	hyvin yleinen
	Nasofaryngiitti	hyvin yleinen
	Nuha	yleinen
Hermosto	Päänsärky	hyvin yleinen
	Heitehuimaus	hyvin yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvakipu	yleinen
	Korvavaivat	yleinen
	Tinnitus	yleinen
	Tärykalvon hyperemia	yleinen
	Tasapainohäiriö	yleinen
	Korvan tukkoisuus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu	hyvin yleinen
	Nenän tukkoisuus	hyvin yleinen

Taulukko 2. Haittavaikutukset, joita esiintyi ivakaftorihoitoa saaneilla, vähintään 2-vuotiailla potilailla		
Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Yleisyysluokitus
	Nenän sivuonteloiden tukkoisuus	yleinen
	Nielun eryteema	yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	hyvin yleinen
	Ripuli	hyvin yleinen
Maksa ja sappi	Transaminaasien kohoaminen	hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma	hyvin yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintakyyhmy	yleinen
	Rintatulehdus	melko harvinainen
	Gynekomastia	melko harvinainen
	Nännisairaus	melko harvinainen
	Nännikipu	melko harvinainen
Tutkimukset	Yskösten bakteerit	hyvin yleinen

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Maksa ja sappi

Transaminaasien kohoaminen

Lumekontrolloiduissa 48 viikon pituisissa tutkimuksissa 1 ja 2, jotka tehtiin vähintään 6-vuotiaille potilaille, >8, >5 tai >3 × ULN suuruisen transaminaasien (ALT tai AST) maksimiarvojen ilmaantuvuus oli 3,7 %, 3,7 % ja 8,3 % ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 1,0 %, 1,9 % ja 8,7 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Kaksi potilasta, joista toinen sai lumelääkettä ja toinen ivakaftoria, lopetti hoidon lopullisesti kohonneiden transaminaasien vuoksi; arvo oli molemmilla >8 × ULN. Kenelläkään ivakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt transaminaasien kohoamista >3 × ULN yhdistettynä kokonaisbilirubiinin kohoamiseen >1,5 × ULN. Ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla useimmat transaminaasien kohoamiset korkeintaan tasolle 5 × ULN korjautuivat ilman hoidon keskeyttämistä. Ivakaftorin anto keskeytettiin useimmilta potilailta, joiden transaminaasit kohosivat tasolle >5 × ULN. Kaikissa tapauksissa, joissa anto keskeytettiin kohonneiden transaminaasien vuoksi ja joissa antamista sen jälkeen jatkettiin, ivakaftorin annon jatkaminen onnistui (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ivakaftorin turvallisuutta arvioitiin 34 potilaalla iältään 2 - <6 vuotta, 61 potilaalla iältään 6 - <12 vuotta ja 94 potilaalla iältään 12 - <18 vuotta.

Turvallisuusprofiili on yleensä yhtäpitävä lapsilla ja nuorilla, ja se on myös yhtäpitävä aikuisten potilaiden kanssa.

Ivakaftoria koskevan avoimen, 24 viikkoa kestäneen faasin 3 kliinisen tutkimuksen aikana, johon osallistui 34 iältään 2–5-vuotiasta potilasta (tutkimus 7), transaminaasien (ALT tai AST) nousua >3 × ULN esiintyi 14,7 %:lla potilaista (5/34). Kaikilla näillä 5 potilaalla suurimmat ALT- tai AST-tasot olivat >8 × ULN, ja ne palautuivat lähtötilanteen tasolle, kun ivakaftori-rakeiden anto keskeytettiin. Ivakaftorin anto lopetettiin pysyvästi yhdelle potilaalle. Potilailla, joiden ikä oli 6 - <12 vuotta, transaminaasien (ALT tai AST) tasolle >3 × ULN kohoamisen ilmaantuvuus oli 15,0 % (6/40) ivakaftorilla hoidetuilla potilailla ja 14,6 % (6/41) lumelääkettä saaneilla potilailla. Yhdellä tähän ikäryhmään kuuluvalla ivakaftorihoitoa saaneella potilaalla (2,5 %) ALT ja AST nousivat tasolle >8 × ULN. Suurimmat maksan toimintakokeen arvot (ALT tai AST) olivat yleensä suurempia pediatrisilla potilailla kuin vanhemmilla potilailla. Ivakaftorin annon jatkaminen onnistui melkein kaikissa tapauksissa, joissa anto keskeytettiin transaminaasitasojen kohoamisen vuoksi ja joissa antamista sen jälkeen jatkettiin (ks. kohta 4.4). Lisäksi havaittiin tapauksia, jotka viittasivat uudelleenantamisen positiiviseen vasteeseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ivakaftorin yliannostukselle ei ole saatavissa erityistä vasta-ainetta. Yliannostuksen hoito koostuu yleisistä, elintoimintoja tukevista toimenpiteistä mukaan lukien vitaalitoimintojen, maksan toimintakokeiden tulosten ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R07AX02

Vaikutusmekanismi

Ivakaftori on CFTR-proteiinin tehostaja, toisin sanoen ivakaftori lisää *in vitro* kloridin kuljetusta CFTR-kanavaportin läpi määritetyissä gating-mutaatioissa (lueteltu kohdassa 4.1), joissa avoimen kanavan todennäköisyys vähenee verrattuna normaaliin CFTR:ään.

In vitro -reaktiot, joita on tavattu yhden kanavan ”patch clamp” -menetelmää hyödyntävissä kokeissa käyttämällä kalvolappuja jyrksijöiden soluista, jotka ekspressoivat CFTR:n mutanteja muotoja, eivät välttämättä vastaa farmakodynaamista vastetta *in vivo* (esim. hien kloridi) tai kliinistä hyötyä. Tarkkaa mekanismia, jonka avulla ivakaftori tehostaa normaalien ja joidenkin mutanttien CFTR-muotojen kanavaportin toimintaa tässä järjestelmässä, ei ole täysin selvitetty.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksissa 1 ja 2 ivakaftori aiheutti potilaille, joiden *CFTR*-geenin yhdessä alleelissa oli *G551D*-mutaatio, nopean (15 vuorokaudessa), merkittävän (keskimääräiset hien kloridin muutokset lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä olivat -48 mmol/l [95 % CI: -51, -45] ja -54 mmol/l [95 % CI: -62, -47]) ja pitkäaikaisen (48 viikon pituisen) hien kloridipitoisuuksien vähenemisen.

Tutkimuksen 5 osassa 1 ivakaftorihoito aiheutti potilaille, joiden *CFTR*-geenissä oli jokin muu gating-mutaatio kuin *G551D*-gating-mutaatio, nopean (15 vuorokaudessa) ja merkittävän keskimääräisen hien kloridin muutoksen, -49 mmol/l (95 % CI: -57, -41), lähtötilanteesta 8. hoitoviikon loppuun mennessä. Potilailla, joilla oli *G970R-CFTR*-mutaatio, keskimääräinen (SD) absoluuttinen hien kloridin muutos viikon 8 loppuun mennessä oli kuitenkin -6,25 (6,55) mmol/l. Tutkimuksen osassa 2 saatiin samankaltaisia tuloksia kuin osassa 1. Viikon 4 seurantakäynnillä (4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen) keskimääräiset hien kloridiarvot kussakin ryhmässä muistuttivat hoitoa edeltäviä arvoja.

Tutkimuksessa 7 iältään 2–5-vuotiailla potilailla, joiden *CFTR*-geenissä oli vähintään yhden alleelin gating-mutaatio ja joille annettiin joko 50 mg tai 75 mg ivakaftoria kahdesti vuorokaudessa, hien kloridin keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta oli -47 mmol/l (95 % CI: -58, -36) viikolla 24.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimukset 1 ja 2: tutkimukset kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli G551D-gating-mutaatioita

Kalydecon tehoa on arvioitu kahdessa faasin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui kliinisesti vakaita kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joiden *CFTR*-geenissä oli *G551D*-mutaatio vähintään yhdessä alleelissa ja joiden FEV₁-arvo oli ≥ 40 % ennustetusta.

Molempien tutkimusten potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 150 mg ivakaftoria tai lumelääkettä 12 tunnin välein rasvapitoisen ruoan kanssa 48 viikon ajan omien kystiseen fibroosiin

määrättyjen hoitojensa (esim. tobramysiini, dornaasi alfa) lisäksi. Inhaloitavan hypertonisen natriumkloridin käyttö ei ollut sallittua.

Tutkimuksessa 1 arvioitiin 161:ä vähintään 12-vuotiasta potilasta, joista 122:lla (75,8 %) oli toisessa alleelissa *F508del*-mutaatio. Tutkimuksen alussa lumeryhmän potilaat käyttivät joitakin lääkevalmisteita useammin kuin ivakaftoriryhmän potilaat. Näitä lääkkeitä olivat dornaasi alfa (73,1 % vs. 65,1 %), salbutamoli (53,8 % vs. 42,2 %), tobramysiini (44,9 % vs. 33,7 %) ja salmeteroli/flutikasoni (41,0 % vs. 27,7 %). Lähtötilanteessa potilaiden keskimääräinen FEV₁-arvo oli 63,6 % ennustetusta (vaihteluväli: 31,6–98,2 %) ja keskimääräinen ikä 26 vuotta (vaihteluväli: 12–53 vuotta).

Tutkimuksessa 2 arvioitiin 52:a seulontavaiheessa 6–11-vuotiasta potilasta, joiden keskimääräinen (SD) kehonpaino oli 30,9 (8,63) kg ja joista 42:lla (80,8 %) oli toisessa alleelissa *F508del*-mutaatio. Lähtötilanteessa keskimääräinen FEV₁-arvo oli 84,2 % ennustetusta (vaihteluväli: 44,0–133,8 %) ja keskimääräinen ikä 9 vuotta (vaihteluväli: 6–12 vuotta). Kahdeksalla (30,8 %) potilaalla lumelääkeryhmässä ja neljällä (15,4 %) potilaalla ivakaftoria saaneessa ryhmässä FEV₁-arvo oli alle 70 % ennustetusta lähtötilanteessa.

Primaarinen tehon päätapahtuma kummassakin tutkimuksessa oli keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta 24 hoitoviikon aikana.

Hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 10,6 prosenttiyksikköä (8,6, 12,6) tutkimuksessa 1 ja 12,5 prosenttiyksikköä (6,6, 18,3) tutkimuksessa 2. Hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä suhteellisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 17,1 % (13,9, 20,2) tutkimuksessa 1 ja 15,8 % (8,4, 23,2) tutkimuksessa 2. Keskimääräinen FEV₁-arvon muutos (litraa) lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 0,37 litraa ivakaftoriryhmässä ja 0,01 litraa lumelääkeryhmässä tutkimuksessa 1 ja 0,30 litraa ivakaftoriryhmässä ja 0,07 litraa lumelääkeryhmässä tutkimuksessa 2. Kummassakin tutkimuksessa parannukset FEV₁-arvossa alkoivat nopeasti (päivänä 15) ja kestivät aina viikon 48 loppuun asti.

Tutkimuksessa 1 hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä 12–17-vuotiailla potilailla oli 11,9 prosenttiyksikköä (5,9, 17,9). Tutkimuksessa 2 hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä potilailla, joiden lähtötilanteen FEV₁-arvo oli yli 90 % ennustetusta, oli 6,9 prosenttiyksikköä (-3,8, 17,6).

Kliinisesti merkityksellisten toissijaisten päätapahtumien tulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Ivakaftorin vaikutus muihin tehon päätetapahtumiin tutkimuksissa 1 ja 2				
	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
Päätetapahtuma	Hoitoero^a (95 % CI)	P-arvo	Hoitoero^a (95 % CI)	P-arvo
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta CFQ-R-kyselyn^b hengitystä koskevan osan pistemäärässä (pistettä)^c				
Viikon 24 loppuun mennessä	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Viikon 48 loppuun mennessä	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Keuhkojen toiminnan huononemisen suhteellinen riski				
Viikon 24 loppuun mennessä	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Viikon 48 loppuun mennessä	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta kehon painossa (kg)				
Viikolla 24	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta CFQ-R-kyselyn^b hengitystä koskevan osan pistemäärässä (pistettä)^c				
Viikolla 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta painoindeksissä (kg/m²)				
Viikolla 24	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Viikolla 48	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta z-pistemäärissä				
Paino iän mukaan, z-pisteet viikolla 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	<0,0001
Painoindeksi iän mukaan, z-pisteet viikolla 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	<0,0001
CI: luottamusväli; NA: ei analysoitu tapahtumien pienen ilmaantuvuuden vuoksi				
^a Hoitoero = ivakaftorin vaikutus vähennettynä lumelääkkeen vaikutuksella				
^b CFQ-R-kysely: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised on sairausspesifinen, terveyteen liittyvää elämänlaatua kystisessä fibroosissa mittaava kysely.				
^c Tutkimuksen 1 tiedot saatiin yhdistetyistä aikuisten/nuorten CFQ-R-kyselyn ja 12–13-vuotiaiden lasten CFQ-R-kyselyn tuloksista. Tutkimuksen 2 tiedot saatiin 6–11-vuotiaiden lasten CFQ-R-kyselyn tuloksista.				
^d Riskitilheyksien suhde ajalle, joka edelsi keuhkojen toiminnan huonontumisen ensimmäistä ilmentymää				
^e Alle 20-vuotiailla tutkimuspotilailla (CDC-kasvukäyrät)				

Tutkimus 5: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli muita gating-mutaatioita kuin G551D-gating-mutaatio

Tutkimus 5 oli faasin 3, kaksivaiheinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaihtovuoroinen tutkimus (osa 1), jota seurasi 16 viikon pituinen avoin jatkovaihe (osa 2). Tutkimuksessa arvioitiin ivakaftorin tehoa ja turvallisuutta kystistä fibroosia sairastaville, vähintään 6-vuotiaille potilaille, joiden *CFTR*-geenissä oli muu gating-mutaatio kuin *G551D*-gating-mutaatio (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* tai *G1349D*).

Osassa 1 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 150 mg ivakaftoria tai lumelääkettä 12 tunnin välein yhdessä rasvapitoisen ruoan kanssa 8 viikon ajan omien kystisen fibroosin hoitoon

määrättyjen lääkkeidensä lisäksi, minkä jälkeen he vaihtoivat 4–8 viikon hoitovapaan jakson jälkeen toiseen hoitoon toisen 8 viikon ajaksi. Inhaloitavan hypertonisen suolaliuoksen käyttöä ei sallittu. Osassa 2 kaikki potilaat saivat ivakaftoria osassa 1 todetun käyttöaiheen mukaisesti vielä 16 viikon ajan. Jatkuvan ivakaftorihoidon kesto oli 24 viikkoa niiden potilaiden kohdalla, jotka oli satunnaistettu osassa 1 lumelääke-ivakaftori-hoitojärjestykseen, ja 16 viikkoa niiden potilaiden kohdalla, jotka oli satunnaistettu osassa 1 ivakaftori-lumelääke-hoitojärjestykseen.

Mukaan otettiin 39 potilasta (keskimääräiseltä iältään 23 vuotta), joiden lähtötilanteen FEV₁-arvo oli ≥ 40 % ennustetusta (keskimääräinen FEV₁-arvo oli 78 % ennustetusta [43–119 %]). Heistä 62 %:lla (24/39) oli toisen alleelin *F508del-CFTR*-mutaatio. Yhteensä 36 potilasta jatkoi osassa 2 (18 hoitojärjestystä kohden).

Tutkimuksen 5 osassa 1 keskimääräinen lähtötilanteen prosenttiarvo ennustetusta FEV₁-arvosta lumelääkehoitoa saaneilla potilailla oli 79,3 % ja ivakaftoria saaneilla potilailla 76,4 %. Keskimääräinen lähtötilanteen jälkeinen kokonaisarvo oli 76,0 % lumelääkeryhmän ja 83,7 % ivakaftoriryhmän potilailla. Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta (primaarinen tehon päätemuuttuja) oli 7,5 % ivakaftorijaksolla ja -3,2 % lumelääkejaksolla. Ivakaftori- ja lumelääkehoitojen havaittu hoitoero oli 10,7 % (95 % CI: 7,3, 14,1; $P < 0,0001$).

Ivakaftorin vaikutus tutkimuksen 5 kokonaisväestöön (mukaan lukien toissijaiset päätetapahtumat painoindeksin absoluuttinen muutos 8. hoitoviikon kohdalla ja absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärässä 8. hoitoviikon loppuun mennessä) ja yksittäisten mutaatioiden mukaan (absoluuttiset muutokset hien kloridissa ja prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta viikolla 8) on esitetty taulukossa 4. Kliinisten (prosenttiarvo ennustetusta FEV₁-arvosta) ja farmakodynaamisten (hien kloridi) vasteiden perusteella ivakaftorin tehoa potilailla, joilla oli *G970R*-mutaatio, ei voitu osoittaa.

Taulukko 4. Ivakaftorin vaikutus tehon muuttujiin kokonaispopulaatioissa ja spesifisiin CFTR-mutaatioihin		
Absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta	Painoindeksi (BMI) (kg/m²)	CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärä (pistettä)
Viikon 8. loppuun mennessä	Viikolla 8	Viikon 8 loppuun mennessä
Kaikki potilaat (N = 39) Keskimääräinen (95 % CI) muutos lähtötilanteesta ivakaftoria vs. lumelääkettä saaneilla potilailla:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Potilaat ryhmiteltynä mutaatiotyypin mukaan (n)		
Keskimääräinen (pienin, suurin) muutos lähtötilanteesta ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla viikolla 8*:		
Mutaatio (n)	Hien kloridin absoluuttinen muutos (mmol/l)	Absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta (prosenttiyksikköä)
	Viikolla 8	Viikolla 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Tilastollista testausta ei suoritettu yksittäisten mutaatioiden pienten lukumäärien vuoksi.
† Tulokset on saatu yhdeltä potilaalta, jolla oli *G551S*-mutaatio; tiedot ovat viikon 8 kohdalta.
†† n = 3 hien kloridin absoluuttisen muutoksen analyysissa.

Tutkimuksen 5 osassa 2 keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta 16 viikon jatkuvan ivakaftorihoiton jälkeen (potilaat, jotka satunnaistettiin ivakaftori-lumelääke-hoitojärjestykseen osassa 1) oli 10,4 % (13,2 %). Seurantakäynnillä 4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta osan 2 viikolta 16 oli -5,9 % (9,4 %). Potilailla, jotka satunnaistettiin lumelääke-ivakaftori-hoitojärjestykseen osassa 1, todettiin lisäksi 3,3 %:n (9,3 %) keskimääräinen (SD) muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta ivakaftorin 16 lisähoitoviikon jälkeen. Seurantakäynnillä 4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta osan 2 viikolta 16 oli -7,4 % (5,5 %).

Tutkimus 3: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joiden CFTR-geenissä on F508del-mutaatio

Tutkimus 3 (osa A) oli 16 viikkoa kestävä, 4:1-satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu faasin 2 rinnakkaisryhmätutkimus ivakaftorilla (150 mg 12 tunnin välein). Tutkimukseen osallistui 140 kystistä fibroosia sairastavaa vähintään 12-vuotiasta potilasta, jotka olivat homotsygoottisia CFTR-geenin *F508del*-mutaation suhteen ja joiden FEV₁-arvo oli ≥ 40 % ennustetusta.

Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 16 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta (primaarinen tehon päätetapahtuma) oli 1,5 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja -0,2 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Arvioitu hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 1,7 prosenttiyksikköä (95 % CI: -0,6, 4,1); tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($P = 0,15$).

Tutkimus 4: Avoin jatkotutkimus

Tutkimuksen 4 potilaat, jotka saivat lumelääkehoitoa tutkimusten 1 ja 2 päättyessä, vaihtoivat ivakaftorihoitoon ja ivakaftorihoitoa saaneet jatkoivat sitä vähintään 96 viikon ajan. Näin ivakaftorihoitoon oli vähintään 96 viikkoa lumelääke-ivakaftori-ryhmän potilaille ja vähintään 144 viikkoa ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaille.

Tutkimuksesta 1 tutkimukseen 4 jatkoi 144 potilasta, joista 67 oli lumelääke-ivakaftori-ryhmässä ja 77 ivakaftori-ivakaftori-ryhmässä. Tutkimuksesta 2 tutkimukseen 4 jatkoi 48 potilasta, joista 22 oli lumelääke-ivakaftori-ryhmässä ja 26 ivakaftori-ivakaftori-ryhmässä.

Taulukossa 5 on esitetty tulokset keskimääräisestä (SD) absoluuttisesta muutoksesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta kummassakin potilasryhmässä. Ivakaftori-lumelääke-ryhmän lähtötilanteen prosenttiarvo ennustetusta FEV₁-arvosta on saatu tutkimuksesta 4 ja ivakaftori-ivakaftori-ryhmän vastaava arvo tutkimuksista 1 ja 2.

Taulukko 5. Ivakaftorin vaikutus prosenttiarvoon ennustetusta FEV₁-arvosta tutkimuksessa 4			
Alkuperäinen tutkimus ja hoitoryhmä	Ivakaftorihoitoon pituus (viikkoa)	Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV ₁ -arvosta (prosenttiyksikköä)	
		N	Keskiarvo (SD)
Tutkimus 1			
Ivakaftori	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Lumelääke	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Tutkimus 2			
Ivakaftori	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Lumelääke	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Sökkoutetun, kontrolloidun, 48 viikon pituisen faasin 3 tutkimuksen aikana annettu hoito.
† Muutos aikaisemman tutkimuksen lähtötilanteesta 48 viikon lumelääkehoitoon jälkeen.

Kun keskimääräistä (SD) absoluuttista muutosta prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta verrataan tutkimuksesta 1 tutkimukseen 4 jatkaneiden ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaiden (n = 72) lähtötilanteen arvoon, muutos oli 0,0 % (9,05). Ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaille (n = 25), jotka siirtyivät tutkimuksesta 2, muutos oli puolestaan 0,6 % (9,1). Tämä osoittaa, että ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaiden ensimmäisessä tutkimuksessa viikolla 48 havaittu parannus prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta (päivästä 0 viikon 48 loppuun mennessä) säilyi viikon 144 loppuun asti. Lisäparannusta tutkimuksen 4 aikana (viikosta 48 viikon 144 loppuun mennessä) ei tapahtunut.

Tutkimuksen 1 lumelääke-ivakaftori-ryhmän potilaille keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli korkeampi alkuperäisessä tutkimuksessa potilaiden saadessa lumelääkettä (1,34 tapahtumaa/vuosi) kuin seuraavassa tutkimuksessa 4, jolloin potilaat siirtyivät saamaan ivakaftoria (0,48 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48 ja 0,67 tapahtumaa/vuosi viikosta 48 viikkoon 96). Tutkimuksen 1 ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaille keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli 0,57 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48, jolloin potilaat saivat ivakaftoria. Kun potilaat siirrettiin tutkimukseen 4, keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli 0,91 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48 ja 0,77 tapahtumaa/vuosi viikosta 48 viikkoon 96.

Tutkimuksesta 2 siirtyneillä potilaille tapahtumien lukumäärä kaiken kaikkiaan oli pieni.

Tutkimus 7: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville pediatriksille potilaille, joiden ikä oli 2 - <6 vuotta ja joilla oli G551D-gating-mutaatio tai jokin muu gating-mutaatio

Ivakaftorin farmakokineettistä profiilia, turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 34:llä kystistä fibroosia sairastavalla potilaalla, joiden ikä oli 2 - <6 vuotta ja joiden *CFTR*-geenissä oli mutaatio *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R*. Tässä 24 viikon pituisessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa ivakaftoria annettiin suun kautta 12 tunnin välein (alle 14 kg painavat potilaat saivat 50 mg:n annoksia ja vähintään 14 kg painavat saivat 75 mg:n annoksia) rasvapitoisen ruoan kanssa potilaiden omien kystisen fibroosin hoitoon määrättyjen lääkkeiden lisäksi.

Tutkimukseen 7 osallistuneet potilaat olivat iältään 2 - <6-vuotiaita (keskimääräinen ikä 3 vuotta). Osallistuneesta 34:stä potilaasta 26:lla (76,5 %) oli *CFTR*-genotyypin *G551D/F508del*, ja näistä vain kahdella oli jokin muu kuin *G551D*-mutaatio (*S549N*). Keskimääräinen (SD) hien kloridi lähtötilanteessa (n = 25) oli 97,88 mmol/l (14,00). Keskimääräinen (SD) ulosteen elastaasi 1 -arvo lähtötilanteessa (n = 27) oli 28 µg/g (95).

Turvallisuuden primaarista päätetapahtumaa arvioitiin viikon 24 loppuun saakka (ks. kohta 4.8). Arvioidut toissijaiset ja eksploraatiiviset tehon päätetapahtumat olivat hien kloridin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoitoviikon 24 loppuun mennessä, painon, painoindeksin (BMI) ja kehon koon (painon, painoindeksin ja kehon koon z-pistemäärien mukaan) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoitoviikolla 24 ja haiman toiminnan mittaukset, kuten ulosteen elastaasi 1 -arvo. Prosenttiarvotiedot ennustetusta FEV₁-arvosta (eksploraatiivinen päätetapahtuma) olivat saatavissa 3 potilaalta ivakaftori 50 mg -ryhmässä ja 17 potilaalta ivakaftori 75 mg -ryhmässä.

Painoindeksin keskimääräinen (SD) absoluuttinen kokonaismuutos (molemmat ivakaftorin annosryhmät yhdessä) lähtötilanteesta viikolla 24 oli 0,32 kg/m² (0,54) ja keskimääräinen (SD) iän mukaisen painoindeksin z-pistemäärän kokonaismuutos 0,37 (0,42). Keskimääräinen (SD) iän mukaisen kehon koon z-pistemäärän kokonaismuutos oli -0,01 (0,33). Ulosteen elastaasi 1 -arvon (n = 27) keskimääräinen (SD) kokonaismuutos lähtötilanteesta oli 99,8 µg/g (138,4). Kuusi potilasta, joiden alkuperäiset arvot olivat alle 200 µg/g, saavuttivat viikolla 24 tason ≥200 µg/g. Keskimääräinen (SD) kokonaismuutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV₁-arvosta lähtötilanteesta viikolla 24 (eksploraatiivinen päätetapahtuma) oli 1,8 (17,81).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Kalydecon käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän hoidossa kystisessä fibroosissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatriksen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltainen terveissä aikuisissa tutkimushenkilöissä ja kystistä fibroosia sairastavissa potilaissa.

Terveille, ei-paastonneille vapaaehtoisille suun kautta annetun 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen AUC-arvo (±SD) oli 10600 (5260) ng*h/ml ja keskimääräinen C_{max}-arvo 768 (233) ng/ml. Kun ivakaftoria annettiin 12 tunnin välein, vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin päiviin 3–5 mennessä, kumulaatiokertoimen ollessa 2,2–2,9.

Imeytyminen

Kun ivakaftoria annettiin suun kautta toistuvasti 12 tunnin välein, altistus suureni yleensä annoksen kasvun (25 mg:sta 450 mg:aan) mukaisesti. Ivakaftorialtistus kasvoi noin 2,5–4-kertaisesti, kun ivakaftoria annettiin rasvapitoisen ruoan kanssa. Ivakaftori tulee antaa rasvapitoisen ruoan kanssa. Ei-paastonneista mitatun T_{max}-arvon mediaani (vaihteluväli) on noin 4,0 (3,0, 6,0) tuntia.

Ivakaftorirakeilla (2 × 75 mg:n annospussit) oli samankaltainen biologinen hyötyosuus kuin 150 mg:n tabletilla, kun ne annettiin rasvapitoisen ruoan kanssa terveille aikuisille koehenkilöille. Rakeiden ja tablettien pienimmän neliösumman menetelmällä mitattu geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI)

oli AUC_{0-∞}-arvon osalta 0,951 (0,839, 1,08) ja C_{max}-arvon osalta 0,918 (0,750, 1,12). Ruoan vaikutus ivakaftorin imeytymiseen on sama molempien lääkemuotojen kohdalla (tabletit ja rakeet).

Jakautuminen

Ivakaftori sitoutuu noin 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin. Ivakaftori ei sitoudu ihmisen punasoluihin.

Kun terveille, ei-paastonneessa tilassa oleville tutkimushenkilöille annettiin ivakaftoria 150 mg:n annos suun kautta 12 tunnin välein 7 vuorokauden ajan, näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (±SD) oli 353 (122) litraa.

Biotransformaatio

Ivakaftori metaboloituu laajasti ihmisessä. *In vitro* ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että ivakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A:n avulla. M1 ja M6 ovat ivakaftorin kaksi päämetaboliittia ihmisessä. M1:n voimakkuus on noin 1/6 ivakaftorin voimakkuudesta, ja metaboliitin katsotaan olevan farmakologisesti aktiivinen. M6:n voimakkuus on alle 1/50 ivakaftorin voimakkuudesta, ja metaboliitin ei katsota olevan farmakologisesti aktiivinen.

CYP3A4:n mahdollisesti heikentyneen toiminnan vaikutusta ivakaftorialtistukseen potilailla, jotka ovat CYP3A4*22-variantin kantajia, ei tunneta.

Eliminaatio

Suurin osa terveille vapaaehtoisille suun kautta annetusta ivakaftorista (87,8 %) eliminoitui ulosteen mukana metabolisen muuntumisen jälkeen. Päämetaboliitit M1 ja M6 muodostivat noin 65 % eliminoidusta kokonaisannoksesta, josta M1:n osuus oli 22 % ja M6:n osuus 43 %. Ivakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana kanta-aineena oli merkityksetöntä. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 12 tuntia kerta-annoksen jälkeen ei-paastonneessa tilassa. Ivakaftorin näennäinen puhdistuma (CL/F) oli samankaltainen terveissä tutkimushenkilöissä ja kystistä fibroosia sairastavissa potilaissa. Puhdistuman keskiarvo (±SD) 150 mg:n kerta-annoksella oli 17,3 (8,4) l/h terveissä tutkimushenkilöissä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ivakaftorin farmakokinetiikka on yleensä lineaarista aikaan tai annokseen nähden välillä 25–250 mg.

Maksan vajaatoiminta

Ivakaftorin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavista aikuispotilaista (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) mitattu ivakaftorin C_{max} oli samankaltainen (keskimääräinen [±SD] 735 [331] ng/ml) kuin terveillä, demografisesti vastaavilla tutkimushenkilöillä, mutta ivakaftorin AUC_{0-∞} oli noin kaksi kertaa suurempi (keskimääräinen [±SD] 16 800 [6 140] ng*h/ml). Simulaatiot, joilla ennustettiin ivakaftorialtistusta vakaassa tilassa, osoittivat, että vähentämällä annosta 150 mg:sta 12 tunnin välein 150 mg:aan kerran vuorokaudessa, kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden vakaan tilan C_{min}-arvot olisivat vastaavat kuin niiltä aikuisilta mitatut, joiden maksan toiminta oli normaali ja jotka saivat 150 mg:n annoksen 12 tunnin välein. Näiden tulosten perusteella suositellaan Kalydeco-monoterapian annostuksen muuttamista kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2)

Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15) vaikutusta ivakaftorin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Ei tiedetä, missä määrin altistus suurenee näillä potilailla, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin mitä kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla on todettu. Kalydecon käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei sen vuoksi suositella, elleivät hyödyt ole riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Annoksen muuttamista lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidetä tarpeellisena.

Munuaisten vajaatoiminta

Ivakaftorilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ihmisellä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ivakaftorin ja sen metaboliittien

eliminaatio virtsan kautta oli minimaalista (vain 6,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta). Merkityksetön määrä ivakaftoria erittyi virtsaan muuttumattomana kanta-aineena (vähemmän kuin 0,01 % suun kautta annetun 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen). Annoksen muuttamista ei suositella lievässä ja kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Varovaisuutta suositellaan kuitenkin, kun ivakaftoria annetaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinin puhdistuma enintään 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ivakaftorin farmakokineetiikkaan valkoihoisilla (n=379) tai muilla (n=29) potilailla.

Sukupuoli

Ivakaftorin farmakokineettiset parametrit ovat miehillä ja naisilla samankaltaiset.

Iäkkäät

Ivakaftori-monoterapialla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi vähintään 65-vuotiaita potilaita sen määrittämiseen, ovatko farmakokineettiset parametrit tässä ikäryhmässä samanlaiset kuin nuoremmilla aikuisilla vai ei.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisellä analyysillä määritetty ennustettu ivakaftorialtistus, joka perustuu faasin 2 ja 3 tutkimuksissa havaittuihin ivakaftoripitoisuuksiin, on esitetty ikäryhmittäin taulukossa 6. Ennustettu altistus 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä perustuu populaatiofarmakokineettisen mallin mukaisiin, tästä ikäryhmästä saatuja tietoja hyödyntäviin simulaatioihin.

Taulukko 6. Keskimääräinen (SD) ivakaftorialtistus ikäryhmittäin			
Ikäryhmä	Annos	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ, ss} (ng.h/ml)
2–5-vuotiaat (<14 kg)	50 mg 12 tunnin välein	577 (317)	10 500 (4260)
2–5-vuotiaat (≥14 kg - <25 kg)	75 mg 12 tunnin välein	629 (296)	11 300 (3820)
6–11-vuotiaat (≥14 kg - <25 kg)	75 mg 12 tunnin välein	641 (329)	10 760 (4470)
6–11-vuotiaat (≥25 kg)	150 mg 12 tunnin välein	958 (546)	15 300 (7340)
12–17-vuotiaat	150 mg 12 tunnin välein	564 (242)	9 240 (3420)
Aikuiset (≥18-vuotiaat)	150 mg 12 tunnin välein	701 (317)	10 700 (4100)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ivakaftoriin liittyi vähäistä rakkularauhasten painon laskua, hedelmällisyyden kokonaisindeksin ja tiineyksien lukumäärän laskua naarailla, jotka pariutuivat hoidettujen urosten kanssa, sekä keltarauhasten määrän ja implantaatiopaikkojen määrän merkittävää laskua ja sen seurauksena poikueiden keskimääräisen koon pienenemistä ja elinkelpoisten alkioiden määrän vähenemistä hoidetuilla naarailla. Hedelmällisyyttä koskevien löydösten haittavaikutuksetonta altistustaso kuvaavan NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 4-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille käytettäessä ivakaftori-monoterapiaa aikuisilla ihmisillä, jotka saavat suurinta ihmiselle suositeltua annosta (MRHD).

Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa ivakaftori pienensi eloonjäämis- ja imetysindeksejä ja alensi poikasten painoa. Elinkelpoisuuden ja jälkeläisten kasvun NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 3-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille käytettäessä ivakaftori-monoterapiaa aikuisilla ihmisillä, jotka saavat suurinta ihmiselle suositeltua annosta. Ivakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien ja kaniinien istukan.

Kaihilöydöksiä todettiin nuorilla rotilla, joille oli annettu syntymän jälkeisinä päivinä 7–35 ivakaftoria annoksina, joilla saavutettiin 0,22 kertaa ihmisen altistus suurimmalla ihmiselle suositellulla annoksella ivakaftorin ja sen metaboliittien systeemisen altistuksen perusteella ivakaftori-monoterapiassa. Tätä löydöstä ei ole todettu tiineysajan päivinä 7–17 ivakaftorihoitoa saaneiden naarasrottien sikiöillä, rotan poikasilla, jotka altistuivat ivakaftorille maidon kautta syntymän jälkeiseen päivään 20 asti, 7 viikon ikäisillä rotilla, eikä 3,5–5 kuukauden ikäisillä koirilla, joita hoidettiin ivakaftorilla. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosiasetaattisuksinaatti
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mannitoli
Sukraloosi
Natriumlauryylisulfaatti (E487)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Seoksen on osoitettu olevan stabiili yhden tunnin ajan sekoittamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Rakeet on pakattu BoPET/PE/folio/PE (biaksiaalisesti suunnattu polyeteenitereftalaatti / polyeteeni / kalvo / polyeteeni) -annospussiin.

Pakkauskoko on 56 annospussia (pakkaus sisältää 4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/003-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. heinäkuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. huhtikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Pitkäaikainen tehotutkimus, jossa verrataan taudin etenemistä CF:ää sairastavilla lapsilla, joilla on määritetty <i>CFTR</i> -geenin gating-mutaatio ja jotka ovat iältään 2–5-vuotiaita Kalydeco-hoidon alussa, taudin etenemiseen samanaikaisessa, vastaavassa kohortissa, joka koostuu CF:ää sairastavista lapsista, jotka eivät ole koskaan saaneet Kalydeco-hoitoa.	Välianalyysi 1: joulukuu 2017 Välianalyysi 2: joulukuu 2019 Välianalyysi 3: joulukuu 2021 Lopullinen raportti: joulukuu 2023

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUSTA VARTEN – 56 TABLETIN PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ivakaftori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

KÄYTTÖOHJE

Ota yksi tabletti (150 mg) Kalydecoa 12 tunnin välein.

Ota rasvapitoisen ruoan kanssa.

Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 150 mg tabletti

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET – 56 TABLETIN PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 150 mg tabletti
ivakaftori

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOLEVYÄ VARTEN – 28 TABLETIN PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ivakaftori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

KÄYTTÖOHJE

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

Ota rasvapitoisen ruoan kanssa.

Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja.

Sulje alla olevan kielekkeen avulla.

Avaa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kalydeco 150 mg tabletti

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY – 28 TABLETIN PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ivakaftori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

KÄYTTÖOHJE

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

Ota rasvapitoisen ruoan kanssa.

Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja.

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET – 28 TABLETIN PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 150 mg tabletti
ivakaftori

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS PULLOA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ivakaftori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

KÄYTTÖOHJE

Ota yksi tabletti (150 mg) Kalydecoa 12 tunnin välein.

Ota rasvapitoisen ruoan kanssa.

Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kalydeco 150 mg tabletti

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ivakaftori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 150 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS ANNOSPUSIA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi
ivakaftori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 50 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet, annospussi

56 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

KÄYTTÖOHJE

Ota yksi annospussi (50 mg) Kalydeco-rakeita 12 tunnin välein.

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen.

Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kalydeco 50 mg rakeet

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

VÄLIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KUORI ANNOSPUSIA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi
ivakaftori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 50 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet, annospussi

14 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

KÄYTTÖOHJE

Ota yksi annospussi (50 mg) Kalydeco-rakeita 12 tunnin välein. Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan. Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen..

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Aamu

Ilta

SU MA TI KE TO PE LA

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/003

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kalydeco 50 mg rakeet
ivakaftori
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS ANNOSPUSIA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi
ivakaftori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 75 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet, annospussi

56 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

KÄYTTÖOHJE

Ota yksi annospussi (75 mg) Kalydeco-rakeita suun kautta 12 tunnin välein.

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen.

Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kalydeco 75 mg rakeet

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

VÄLIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KUORI ANNOSPUSSIA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi
ivakaftori

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 75 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet, annospussi

14 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

KÄYTTÖOHJE

Ota yksi annospussi (75 mg) Kalydeco-rakeita 12 tunnin välein. Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan. Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Aamu

Ilta

SU MA TI KE TO PE LA

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/782/004

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kalydeco 75 mg rakeet
ivakaftori
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen ivakaftori

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kalydecoa
3. Miten Kalydecoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kalydecon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään

Kalydecon sisältämä vaikuttava aine on ivakaftori. Ivakaftori vaikuttaa CFTR-proteiinin tasolla. CFTR-proteiini muodostaa solun pintaan käytävän, jota pitkin esimerkiksi kloridihiukkaset voivat liikkua sisään ja ulos solusta. Kystistä fibroosia (CF) sairastavilla henkilöillä kloridin liikkuminen on vähäisempää *CFTR*-geenin mutaatioiden vuoksi (lueteltu alla). Ivakaftori auttaa tiettyjä poikkeavia CFTR-proteiineja avautumaan useammin, jotta kloridin liikkuminen solujen sisään ja soluista ulos helpottuu.

Kalydeco-tabletteja käytetään sellaisten kystistä fibroosia sairastavien, vähintään 6-vuotiaiden ja vähintään 25 kg painavien potilaiden hoidossa, joiden *CFTR*-geenissä on yksi seuraavista gating-mutaatioista: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R*.

Kalydeco-tabletit on tarkoitettu myös sellaisten kystistä fibroosia sairastavien, vähintään 18-vuotiaiden potilaiden hoitoon, joiden *CFTR*-geenissä on *R117H*-mutaatio.

Kalydeco-tabletit on tarkoitettu myös yhdistelmähoitoon tsetsakaftoria ja ivakaftoria sisältävien tablettien kanssa sellaisille kystistä fibroosia sairastaville, vähintään 12-vuotiaille potilaille, joilla on kaksi *F508del*-mutaatiota *CFTR*-geenissä (homotsygoottinen *F508del*-mutaation suhteen) tai joilla on yksi *F508del*-mutaatio ja tiettyjä muita mutaatioita (heterotsygoottinen *F508del*-mutaation suhteen). Jos sinulle on määrätty Kalydecoa otettavaksi tsetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa, lue tsetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmävalmisteen pakkausseloste. Se sisältää tärkeää tietoa siitä, miten näitä kahta lääkettä otetaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kalydecoa

Älä ota Kalydecoa

- jos olet allerginen ivakaftorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on tai on aiemmin ollut maksaongelmia. Lääkärin on ehkä muutettava annostasi.

- Joillakin Kalydecoa (yksin tai yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) saaneilla potilailla on havaittu maksaentsyymien määrän lisääntymistä veressä. Kerro heti lääkärille, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkki maksaongelmista:
 - Kipu tai epämiellyttävä tunne ylävatsan oikealla puolella
 - Kellertävä iho tai silmien valkoisen osan keltaisuus
 - Ruokahaluttomuus
 - Pahoinvointi tai oksentelu
 - Tumma virtsa

Lääkäri tekee sinulle muutamia verikokeita maksasi toiminnan tarkistamiseksi ennen hoitoa ja hoidon aikana. Kokeita otetaan erityisesti ensimmäisen vuoden aikana ja erityisesti silloin, jos maksaentsyymitasosi verikokeissa ovat aikaisemmin olleet korkeat.

- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on tai on aiemmin ollut munuaisongelmia.
- Kalydecoa (yksin tai yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin kanssa) ei suositella, jos sinulle on tehty elinsiirto.
- Silmän linssin poikkeavuuksia (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on havaittu joillakin Kalydeco-hoitoa (yksin tai yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) saaneilla lapsilla ja nuorilla. Lääkäri saattaa tehdä silmätutkimuksia ennen hoitoa ja sen aikana.
- Kalydecoa (yksin tai yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa) tulee käyttää vain, jos *CFTR*-geenissäsi on jokin kohdassa 1 (Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään) mainituista mutaatioista.

Lapset ja nuoret

Kalydecoa ei saa käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, joilla on gating-mutaatioita, sillä ei tiedetä, onko ivakaftori turvallinen ja tehokas näille lapsille, tai alle 18-vuotiaille potilaille, joilla on *R117H*-mutaatio, sillä ivakaftori ei ehkä tehoa heihin.

Kalydecoa yhdistelmähoitossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa ei saa käyttää alle 12-vuotiaille lapsille, sillä ei tiedetä, ovatko nämä lääkkeet turvallisia ja tehokkaita näille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja Kalydeco

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Kalydeco toimii, tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Kerro lääkärille etenkin jos käytät jotakin alla luetelluista lääkkeistä. Lääkäri saattaa katsoa parhaaksi säätää annostasi tai lisätä tarkkailuasi.

- sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli ja flukonatsoli, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- bakteerilääkkeet, kuten telitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, rifampisiini ja rifabutiini, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- kouristuksia ehkäisevät lääkkeet, kuten fenobarbitaali, karbamatsipiini ja fenytoiini, joita käytetään epileptisten kohtausten hoitoon
- rohdosvalmisteet, kuten mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)
- immuunisalpaajat, kuten siklosporiini, takrolimuusi, everolimuusi ja sirolimuusi, joita käytetään elinsiirron jälkeen

- sydämglykosidit, kuten digoksiini, joita käytetään lievän ja kohtalaisen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ja eteisvärinäksi kutsutun sydämen rytmihäiriön hoidossa
- verenohennuslääkkeet, kuten varfariini, joita käytetään verenhyytymien muodostumisen tai kasvun ehkäisemiseksi veressä ja verisuonissa
- diabeteslääkkeet, kuten glimepiridi ja glipitsidi, joita käytetään verensokeriarvojen alentamiseen.

Kalydeco ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä tai Sevillan appelsiinia sisältäviä ruokia ja juomia Kalydeco-hoidon aikana, sillä ne saattavat lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä lisäämällä ivakaftorin määrää elimistössäsi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Kalydecon käytön välttäminen raskauden aikana voi olla parasta, mikäli mahdollista. Lääkäri auttaa sinua päättämään mikä on parasta sinulle ja lapsellesi.

Ei tiedetä erittykö ivakaftori ihmisen rintamaitoon. Jos aiot imettää, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Kalydecon ottamista. Lääkäri päättää, suositellaanko sinulle rintaruokinnan lopettamista vai ivakaftorihoidon lopettamista. Lääkäri ottaa huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kalydeco voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja, pyöräile tai käytä koneita.

Tärkeää tietoa Kalydecon sisältämistä aineista

Kalydeco sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Kalydeco sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Kalydecoa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun Kalydeco-annos on yksi 150 mg:n tabletti 12 tunnin välein (yhteensä 2 tablettia: 300 mg vuorokaudessa).

Suosittelun annos Kalydecoa yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa on yksi tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää sisältävä tabletti aamulla ja yksi Kalydeco 150 mg -tabletti illalla. Tablettien oton välin on oltava noin 12 tuntia.

Jatka muiden käyttämiesi lääkkeiden ottamista, ellei lääkäri määrää sinut lopettamaan käytön.

Jos sinulla kohtalaisia tai vaikeita maksaongelmia, lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi pienentää tablettiannostasi, sillä maksasi ei käsittele lääkettä yhtä nopeasti kuin henkilöillä, joiden maksan toiminta on normaali.

Käyttö lapsille

Tästä lääkkeestä on saatavana toinen lääkemuoto (rakeet, annospussi), joka sopii paremmin alle 6-vuotiaille lapsille; pyydä lisätietoja lääkäriltä tai apteekista.

Kalydeco otetaan suun kautta. Niele tabletti kokonaisuena. Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja. Ota Kalydeco-tabletit rasvapitoisen ruoan kanssa.

Rasvapitoisia aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistuksessa on käytetty voita tai öljyjä tai jotka sisältävät kananmunaa. Muita rasvapitoisia ruokia ovat:

- juusto, täysrasvainen maito, täysrasvaisesta maidosta valmistetut tuotteet, jogurtti, suklaa

- lihatuotteet, rasvainen kala
- avokado, hummus, soijapohjaiset tuotteet (tofu)
- pähkinät, rasvapitoiset ravintopatukat tai -juomat.

Jos otat enemmän Kalydecoa kuin sinun pitäisi

Sinulla saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu kohdassa 4 alempana. Jos niin tapahtuu, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan neuvojen saamiseksi. Jos mahdollista, ota lääkkeesi ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohtat ottaa Kalydecoa

Ota unohtamasi annos, jos on kulunut alle 6 tuntia siitä, kun unohtit ottaa sen. Muussa tapauksessa odota kunnes on aika ottaa seuraava normaalin aikataulun mukainen annos. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Kalydecon oton

Ota Kalydecoa niin pitkään kuin lääkäri suosittelee. Älä lopeta käyttöä, ellei lääkäri neuvo tekemään niin. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavia haittavaikutuksia ovat mahakipu (vatsakipu) ja maksaentsyymien määrän lisääntyminen veressä. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos saat näitä haittavaikutuksia.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- ylähengitysteiden infektio (vilustuminen, flunssa) mukaan lukien kurkkukipu ja nenän tukkoisuus
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- ihottuma
- muutokset liman bakteerien tyypissä.

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- nuha
- korvakipu, korvavaivat
- korvien soiminen
- korvansisäinen punoitus
- sisäkorvan häiriö (pyöritys tai pyörimisen tunne)
- nenän sivuonteloiden tukkoisuus
- kurkun punoitus
- rintakyhmy
- pahoinvointi.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä sadasta)

- korvan tukkoisuus
- rintatulehdus
- rinnan suureneminen
- nännien muutokset tai nännikipu.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla havaitut haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin ne, joita on havaittu aikuisilla ja nuorilla. Maksaentsyymien määrän lisääntymistä veressä on kuitenkin havaittu useammin pienillä lapsilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kalydecon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kalydeco sisältää

- Vaikuttava aine on ivakaftori. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ivakaftoria.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi-asetaatiksiinaatti, kroskarmelloosinatrium, natriumlauryylisulfaatti (E487), kolloidinen vedetön piidioksidi ja magnesiumstearaatti.
 - Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli (PEG 3350), talkki, indigokarmiini-alumiinilakka (E132) ja karnaubavaha.
 - Painomuste: sellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520) ja ammoniumhydroksidi.

Ks. kohdan 2 loppu – Tärkeää tietoa Kalydecon sisältämistä aineista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalydeco 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaalean sinisiä, kapselin muotoisia ja kooltaan 16,5 mm × 8,4 mm. Tablettien toisella puolella on mustalla musteella painettu merkintä ”V 150”. Toinen puoli on merkitsemätön.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavissa:

- 28 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä läpipainolevy
- 56 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä läpipainopakkaus
- 56 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä pullo

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Iso-Britannia

Puh: +44 (0) 1923 437672

Valmistaja:
Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Iso-Britannia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi

Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi

ivakaftori

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset lapsellesi ilmaantuvia haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Kalydecoa
3. Miten Kalydecoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kalydecon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään

Kalydecon sisältämä vaikuttava aine on ivakaftori. Ivakaftori vaikuttaa CFTR-proteiinin tasolla. CFTR-proteiini muodostaa solun pintaan käytävän, jota pitkin esimerkiksi kloridihiukkaset voivat liikkua sisään ja ulos solusta. Kystistä fibroosia (CF) sairastavilla henkilöillä kloridin liikkuminen on vähäisempää *CFTR*-geenin mutaatioiden vuoksi (lueteltu alla). Ivakaftori auttaa tiettyjä poikkeavia CFTR-proteiineja avautumaan useammin, jotta kloridin liikkuminen solujen sisään ja soluista ulos helpottuu.

Kalydeco-rakeita käytetään sellaisten kystistä fibroosia sairastavien, vähintään 2-vuotiaiden ja alle 25 kg painavien lasten hoidossa, joiden *CFTR*-geenissä on yksi seuraavista gating-mutaatioista: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R*.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Kalydecoa

Älä ota Kalydecoa

- jos lapsesi on allerginen ivakaftorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsesi lääkärin kanssa, jos lapsellasi on tai on aiemmin ollut maksaongelmia. Lääkärin on ehkä muutettava annostasi. Lääkärin on ehkä muutettava lapsesi annosta.

- Joillakin Kalydecoa saaneilla potilailla on havaittu maksaentsyymien määrän lisääntymistä veressä. Kerro heti lapsesi lääkärille, jos lapsellasi esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkki maksaongelmista:
 - Kipu tai epä mukava tunne ylävatsan oikealla puolella

- Kellertävä iho tai silmien valkoisen osan keltaisuus
- Ruokahaluttomuus
- Pahoinvointi tai oksentelu
- Tumma virtsa

Lääkäri tekee lapsellesi muutamia verikokeita lapsesi maksan toiminnan tarkistamiseksi ennen hoitoa ja hoidon aikana. Kokeita otetaan erityisesti ensimmäisen vuoden aikana ja erityisesti silloin, jos lapsesi maksaentsyymitasot verikokeissa ovat aikaisemmin olleet korkeat.

- Keskustele lääkärin kanssa, jos lapsellasi on tai on aiemmin ollut munuaisongelmia.
- Kalydecoa ei suositella potilaille, joille on tehty elinsiirto.
- Silmän linssin poikkeavuuksia (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on havaittu joillakin lapsilla ja nuorilla hoidon aikana.
Lapsesi lääkäri saattaa tehdä silmätutkimuksia ennen ivakaftorihoitoa ja sen aikana

Lapset

Kalydecoa ei saa käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, joilla on gating-mutaatioita, sillä ei tiedetä, onko ivakaftori turvallinen ja tehokas näille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Kalydeco

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Kalydeco toimii, tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Kerro lääkärille etenkin jos lapsesi käyttää jotakin alla luetelluista lääkkeistä. Lääkäri saattaa katsoa parhaaksi säätää lapsesi annosta tai lisätä hänen tarkkailuaan.

- sienilääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli ja flukonatsoli, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- bakteerilääkkeet, kuten telitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, rifampisiini ja rifabutiini, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- kouristuksia ehkäisevät lääkkeet, kuten fenobarbitaali, karbamatsepiini ja fenytoiini, joita käytetään epileptisten kohtausten hoitoon
- rohdosvalmisteet, kuten mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)
- immuunisalpaajat, kuten siklosporiini, takrolimuusi, everolimuusi ja sirolimuusi, joita käytetään elinsiirron jälkeen
- sydänglykosidit, kuten digoksiini, joita käytetään lievän ja kohtalaisen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ja eteisvärinäksi kutsutun sydämen rytmihäiriön hoidossa
- verenohennuslääkkeet, kuten varfariini, joita käytetään verenhyytymien muodostumisen tai kasvun ehkäisemiseksi veressä ja verisuonissa
- diabeteslääkkeet, kuten glimepiridi ja glipitsidi, joita käytetään verensokeriarvojen alentamiseen.

Kerro lapsesi lääkärille, jos lapsi ottaa jotakin näistä. Lääkäri saattaa katsoa parhaaksi säätää lapsesi annosta tai lisätä hänen tarkkailuaan.

Kalydeco ruuan ja juoman kanssa

Vältä antamasta lapsellesi greippiä tai Sevillan appelsiinia sisältäviä ruokia ja juomia Kalydeco-hoidon aikana, sillä ne saattavat lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä lisäämällä ivakaftorin määrää lapsesi elimistössä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kalydeco voi aiheuttaa lapsellesi huimausta. Jos lapsesi tuntee huimausta, on suositeltavaa, ettei lapsesi aja pyörällä tai tee muuta sellaista, joka vaatii hänen täyden huomionsa.

Tärkeää tietoa Kalydecon sisältämistä aineista

Kalydeco sisältää laktoosia. Jos lapsesi lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin lapsesi ottaa tätä lääkettä.

Kalydeco sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Kalydecoa otetaan

Anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lapsesi lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lapsesi lääkäri päättää lapsellesi annettavasta oikeasta annoksesta. Lapsesi on jatkettava kaikkien muiden lääkkeidensä käyttämistä, ellei lapsen lääkäri määrää lopettamaan niiden käyttöä.

Kalydecon annossuositukset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Annostussuositukset vähintään 2-vuotiaille potilaille		
Paino	Annos	Kokonaisvuorokausiannos
Alle 14 kg	Yksi annospussi 50 mg rakeita suun kautta 12 tunnin välein rasvapitoisen ruoan kanssa	100 mg
14 kg - 24 kg	Yksi annospussi 75 mg rakeita suun kautta 12 tunnin välein rasvapitoisen ruoan kanssa	150 mg
Vähintään 25 kg	Ks. lisätietoja Kalydeco-tablettien pakkausselosteesta	

Jos lapsellasi on kohtalaisia tai vaikeita maksaongelmia, lapsesi lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi pienentää Kalydeco-annosta, sillä lapsesi maksa ei puhdista lääkettä yhtä nopeasti kuin henkilöillä, joiden maksan toiminta on normaali.

- Kohtalaiset maksaongelmat: annos saatetaan pienentää yhteen annospussiin kerran vuorokaudessa (50 mg lapsille, jotka painavat alle 14 kg, ja 75 mg lapsille, jotka painavat vähintään 14 kg mutta alle 25 kg).
- Vaikeat maksaongelmat: käyttöä ei suositella mutta lapsesi lääkäri päättää, onko tätä lääkevalmistetta asianmukaista käyttää lapsellesi, jolloin annosta täytyy pienentää yhteen annospussiin joka toinen vuorokausi (50 mg lapsille, jotka painavat alle 14 kg, ja 75 mg lapsille, jotka painavat 14 kg - <25 kg).

Kalydeco otetaan suun kautta.

Kutakin annospussia saa käyttää vain kerran.

Kalydecon antaminen lapsellesi

- Pidä rakeiden annospussia siten, että katkoviiva on ylhäällä.
- Ravitele annospussia varovasti, jotta sen sisältö asettuu.
- Revi tai leikkaa annospussi auki katkoviivaa pitkin.
- Sekoita koko annospussin sisältö 5 ml:aan lapsen iälle sopivaa pehmeää ruokaa tai nestettä. Ruoan tai nesteen on oltava korkeintaan huoneenlämpöistä. Joitakin esimerkkejä lapsen iälle sopivista pehmeistä ruoista tai nesteistä ovat hedelmä- tai kasvispyreet, jogurtti, omenasose, vesi, maito tai mehu.
- Anna sekoittamisen jälkeen seos lapsellesi välittömästi. Jos se ei ole mahdollista, anna se tunnin kuluessa sekoittamisesta. Huolehdi siitä, että seos nautitaan kokonaan ja välittömästi.
- Anna välittömästi ennen antoa tai heti annon jälkeen lapsellesi rasvapitoinen ateria tai välipala (alla on annettu joitakin esimerkkejä)

Rasvapitoisia aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistuksessa on käytetty voita tai öljyjä tai jotka sisältävät kananmunaa. Muita rasvapitoisia ruokia ovat:

- juusto, täysrasvainen maito, täysrasvaisesta maidosta valmistetut tuotteet, jogurtti, suklaa
- lihatuotteet, rasvainen kala
- avokado, hummus, soijapohjaiset tuotteet (tofu)

- pähkinät, rasvapitoiset ravintopatukat tai -juomat.

Jos lapsesi ottaa enemmän Kalydecoa kuin hänen pitäisi

Lapsellasi saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu kohdassa 4 alempana. Jos niin tapahtuu, ota yhteys lapsesi lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan neuvojen saamiseksi. Jos mahdollista, ota lapsesi lääke ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohtat antaa lapsellesi Kalydecoa

Anna unohtamasi annos, jos on kulunut alle 6 tuntia siitä, kun unohtit antaa sen lapsellesi. Muussa tapauksessa odota kunnes on aika antaa seuraava normaalin aikataulun mukainen annos. Älä anna lapsellesi kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Kalydecon antamisen lapsellesi

Anna Kalydecoa lapsellesi niin pitkään kuin lapsesi lääkäri suosittelee. Älä lopeta käyttöä, ellei lapsesi lääkäri neuvo tekemään niin. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavia haittavaikutuksia ovat mahakipu (vatsakipu) ja maksaentsyymien määrän lisääntyminen veressä. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos lapsesi saa näitä haittavaikutuksia.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- ylähengitysteiden infektio (vilustuminen, flunssa) mukaan lukien kurkkukipu ja nenän tukkoisuus
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- ihottuma
- muutokset liman bakteerien tyypissä.

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- nuha
- korvakipu, korvavaivat
- korvien soiminen
- korvansisäinen punoitus
- sisäkorvan häiriö (pyöritys tai pyörimisen tunne)
- nenän sivuonteloiden tukkoisuus
- kurkun punoitus
- rintakyhmy

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä sadasta)

- korvan tukkoisuus
- rintatulehdus
- rinnan suureneminen
- nännien muutokset tai nännikipu.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla havaitut haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin ne, joita on havaittu aikuisilla ja nuorilla. Maksaentsyymien määrän lisääntymistä veressä on kuitenkin havaittu useammin pienillä lapsilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellesi ilmaantuvan haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#)

luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kalydecon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Seoksen on osoitettu pysyvän vakaana tunnin ajan sekoittamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kalydeco sisältää

- Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi: Vaikuttava aine on ivakaftori. Yksi annospussi sisältää 50 mg ivakaftoria.
- Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi. Vaikuttava aine on ivakaftori. Yksi annospussi sisältää 75 mg ivakaftoria.
- Muut aineet ovat: kolloidinen vedetön piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi-asetaatiksiinaatti, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, mannitoli, sukraloosi ja natriumlauryylisulfaatti (E487).

Ks. kohdan 2 loppu – Tärkeää tietoa Kalydecon sisältämistä aineista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi, ovat valkoisia tai lähes valkoisia rakeita

Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi, ovat valkoisia tai lähes valkoisia rakeita

Rakeet ovat annospusseissa.

- Pakkauskoko on 56 annospussia (pakkaus sisältää 4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Iso-Britannia

Puh: +44 (0) 1923 437672

Valmistaja:

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Iso-Britannia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.