

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 167,2 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete Kalydeco so indicirane za zdravljenje bolnikov s cistično fibrozo (CF), starih 6 let ali več in s telesno maso 25 kg ali več, ki imajo eno od naslednjih mutacij spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (skupina III) v genu *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R* (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Tablete Kalydeco so indicirane tudi za zdravljenje bolnikov s cistično fibrozo (CF), starih 18 let ali več, ki imajo mutacijo *R117H* na genu *CFTR* (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Tablete Kalydeco so indicirane tudi v kombinirani shemi s tabletami tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg za zdravljenje bolnikov s cistično fibrozo (CF), starih 12 let ali več, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* ali ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* in imajo eno od naslednjih mutacij v genu *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* ali *3849+10kbC→T*.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Monoterapija z zdravilom Kalydeco

Priporočeni odmerek za odrasle, mladostnike in otroke, stare najmanj 6 let in s telesno maso najmanj 25 kg, je ena tableta zdravila Kalydeco 150 mg peroralno vsakih 12 ur (skupni dnevni odmerek 300 mg) z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe (glejte Način uporabe).

Zdravilo Kalydeco v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike, stare najmanj 12 let, je ena tableta tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg zjutraj in ena 150-miligramska tableta zdravila Kalydeco zvečer, približno 12 ur narazen, z mastno hrano (glejte Način uporabe).

Izpuščen odmerek

Če bolnik ugotovi, da je pozabil vzeti odmerek, prej kot 6 ur po času, ko ga navadno vzame, mu povejte, naj ga vzame čimprej in potem vzame naslednji odmerek ob redno načrtovanem času. Če je od časa, ko bolnik navadno vzame odmerek, minilo več kot 6 ur, povejte bolniku, naj počaka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem, je treba naročiti, naj ne jemljejo sočasno več kot enega odmerka niti ene niti druge tablete.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Monoterapija z zdravilom Kalydeco

Kadar zdravilo Kalydeco uporabljamo skupaj z močnimi zaviralci CYP3A (kot so npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin in klaritromicin), moramo odmerek zdravila Kalydeco zmanjšati na 150 mg dvakrat na teden (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Kadar zdravilo Kalydeco uporabljamo skupaj z zmernimi zaviralci CYP3A (kot sta npr. flukonazol in eritromicin), moramo odmerek zdravila Kalydeco zmanjšati na 150 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Zdravilo Kalydeco v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem

Kadar zdravilo Kalydeco dajemo skupaj z močnimi zaviralci CYP3A, večernega odmerka zdravila Kalydeco ne smemo dati (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Eno tableto tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg je treba vzeti dvakrat na teden, presledek med njima naj bo 3 do 4 dni.

Kadar dajemo zdravilo Kalydeco skupaj z zmernimi zaviralci CYP3A, moramo odmerek zdravila Kalydeco in tezakaftorja/ivakaftorja prilagoditi v skladu s priporočili v preglednici 1 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A				
	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan*
Jutranji odmerek				
tableta tezakaftorja 100 mg/ ivakaftorja 150 mg	✓	-	✓	-
tableta ivakaftorja 150 mg	-	✓	-	✓
Večerni odmerek				
tableta ivakaftorja 150 mg	-	-	-	-
*Nadaljujte odmerjanje s tabletami tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg ali ivakaftorja 150 mg vsak drugi dan.				

Posebne populacije

Starejši bolniki

Za starejše bolnike, zdravljene z ivakaftorjem (bodisi v obliki monoterapije bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem), so na voljo zelo omejeni podatki. Menijo, da prilagajanje odmerka ni potrebno, če ni prisotna zmerna okvara jeter. Pri bolnikih s težko okvaro ledvic ali boleznijo ledvic v končnem stadiju je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s težkimi okvarami ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali manj) ali v končnem stadiju boleznij ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) je treba odmerek zmanjšati (glejte preglednico 2). Pri bolnikih s težkimi okvarami jeter ni izkušenj z uporabo niti samo zdravila Kalydeco niti zdravila Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem. Zato uporabe tega zdravila ne priporočajo, razen če koristi zdravljenja odtehtajo tveganje (glejte preglednico 2 in poglavji 4.4 in 5.2).

	Monoterapija z zdravilom Kalydeco	Zdravilo Kalydeco v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem
Blage (razred A po Child-Pughovi lestvici)	brez prilagoditve odmerjanja	brez prilagoditve odmerjanja
Zmerne (razred B po Child-Pughovi lestvici)	ena tableta ivakaftorja 150 mg enkrat na dan	ena tableta tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg enkrat na dan
Težke (razred C po Child-Pughovi lestvici)	Začetni odmerek: ena tableta ivakaftorja 150 mg vsak drugi dan. Presledke med odmerki je treba spreminjati glede na klinični odziv in prenašanje.	Začetni odmerek: ena tableta tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg enkrat na dan. Presledke med odmerki je treba spreminjati glede na klinični odziv in prenašanje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost monoterapije z zdravilom Kalydeco pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, z eno od mutacij spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (skupina III), nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Primerne odmerka za otroke, mlajše od 6 let, in s telesno maso, manjšo od 25 kg, s tabletami zdravila Kalydeco ne moremo doseči.

Učinkovitost monoterapije z zdravilom Kalydeco pri bolnikih, mlajših od 18 let, z mutacijo *R117H* na genu *CFTR* ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Varnost in učinkovitost zdravila Kalydeco v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele. Bolniki tablet ne smejo žvečiti, zdrobiti ali raztopiti, preden jih pogoltnejo.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

Učinkovitosti niso dokazali pri bolnikih, starih 6 do 11 let, s CF, ki imajo mutacijo *R117H*, medtem ko sta bila vključena v študijo 6 samo dva bolnika mladostnika (glejte poglavje 5.1).

Manj dokazov pozitivnega vpliva ivakaftorja so našli pri bolnikih z mutacijo *R117H-7T*, povezano z manj težko boleznijo (glejte poglavje 5.1). Fazo variante poli-T, identificirane z mutacijo *R117H*, je treba določiti, kadar koli je to mogoče, ker je to lahko povedno pri odločanju o zdravljenju bolnikov z mutacijo *R117H* (glejte poglavje 4.2).

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

Vpliv na teste funkcije jeter

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

Okvara jeter

Uporaba ivakaftorja, bodisi samega bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem, pri bolnikih s težkimi okvarami jeter ni priporočljiva, razen če pričakujemo, da bodo koristi odtehtale tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri uporabi ivakaftorja, bodisi samega bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem, pri bolnikih s težkimi okvarami ledvic ali z boleznijo ledvic v končnem stadiju je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki po presaditvi organov

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

Medsebojno delovanje zdravil

Spodbujevalci CYP3A

Izpostavljenost ivakaftorju se lahko zmanjša s sočasno uporabo induktorjev CYP3A, kar lahko povzroči izgubo učinkovitosti ivakaftorja. Zato sočasna uporaba zdravila Kalydeco (monoterapija ali v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem) z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A

Odmerek zdravila Kalydeco (monoterapija ali v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem) je treba prilagoditi, kadar ga uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Katarakte

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

Laktoza

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

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ivakaftor je substrat CYP3A4 in CYP3A5. Je šibek zaviralec CYP3A in P-gp in možen zaviralec CYP2C9. Študije *in vitro* so pokazale, da ivakaftor ni substrat za OATP1B1, OATP1B3 ali P-gp. Ni znano, ali so ivakaftor in/ali njegovi presnovki substrati BCRP.

Zdravila, ki vplivajo na farmakokinetiko ivakaftorja:

Induktorji CYP3A

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

Kadar dajemo zdravilo Kalydeco (bodisi samo bodisi v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem) z zmernimi ali šibkimi spodbujevalci CYP3A, prilagajanje odmerka ni priporočljivo.

Zaviralci CYP3A

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

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

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

Ciprofloksacin

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

Zdravila, na katera vpliva ivakaftor:

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

Substrati CYP2C9

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

Digoksin in drugi substrati P-gp

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

Substrati CYP3A

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

Hormonski kontraceptivi

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Ni znano, ali se ivakaftor/presnovki izločajo v materino mleko. Farmakokinetični podatki na živalih, ki so na voljo, kažejo, da se ivakaftor izloča v mleko podganjih samic. Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Kalydeco, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za žensko.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, starih najmanj 6 let, ki so prejeli ivakaftor v združenih 48-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah faze 3, ki so se pojavili z incidenco vsaj 3 % in do 9 % večjo kot v skupini s placebom, so bili glavobol (23,9 %), bolečina v ustih in žrelu (22,0 %), okužbe zgornjih dihal (22,0 %), kongestija nosu (20,2 %), bolečine v trebuhu (15,6 %), nazofaringitis (14,7 %), driska (12,8 %), omotica (9,2 %), izpuščaj (12,8 %) in bakterije v sputumu (12,8 %). Zvišanje transaminaz se je pojavilo pri 12,8 % bolnikov, zdravljenih z ivakaftorjem, in pri 11,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

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

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

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 3 odraža neželene učinke, ki so jih opazili pri monoterapiji z ivakaftorjem v kliničnih preskušanjih (s placebom kontroliranih in nekontroliranih), pri katerih je bila dolžina izpostavljenosti ivakaftorju od 16 tednov do 144 tednov. Dodatni neželeni učinki, ki so jih ugotavljali pri ivakaftorju v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem, so tudi navedeni v preglednici 3. Pogostost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z monoterapijo z ivakaftorjem ali v kombinaciji s tezakaftorjem

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal	zelo pogosti
	nazofaringitis	zelo pogosti
	rinitis	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	zelo pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečina v ušesu	pogosti
	neprijeten občutek v ušesu	pogosti
	tinitus	pogosti
	hiperemija bobniča	pogosti
	vestibularne motnje	pogosti
	kongestija ušesa	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bolečina v ustih in žrelu	zelo pogosti
	kongestija nosu	zelo pogosti
	kongestija obnosnih votlin	pogosti
	eritem žrela	pogosti
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	zelo pogosti
	driska	zelo pogosti
	navzea*	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanja transaminaz	zelo pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	zatrdlina v dojki	pogosti
	vnetje dojk	občasni
	ginekomastija	občasni
	motnje prsnih bradavic	občasni
	bolečina v prsnih bradavicah	občasni
Preiskave	bakterije v sputumu	zelo pogosti
*Neželeni učinek in pogostnost, o katerih so poročali samo pri bolnikih v kliničnih študijah z ivakaftorjem v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem.		

Opis izbranih neželenih učinkov zdravilaBolezni jeter, žolčnika in žolčevodovZvišanja transaminaz

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

Med študijami ivakaftorja v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem 3. faze, kontroliranimi s placebom (do 24 tednov), je bila incidenca najvišje transaminaze (ALT ali AST) > 8, > 5 ali > 3 x ULN podobna pri bolnikih, zdravljenih s tezakaftorjem/ivakaftorjem v kombinaciji z ivakaftorjem, in bolnikih, ki so jim dajali placebo; 0,2 %, 1,0 % in 3,4 % pri bolnikih, zdravljenih s tezakaftorjem/ivakaftorjem v kombinaciji z ivakaftorjem, in 0,4 %, 1,0 % in 3,4 % pri bolnikih, ki so jim dajali placebo. En bolnik (0,2 %) na terapiji in 2 bolnika (0,4 %) na placebo sta se trajno prenehala

zdraviti zaradi zvišanih transaminaz. Nobeden od bolnikov, zdravljenih s tezakaftorjem/ivakaftorjem, se ni prenehal zdraviti zaradi zvišanih transaminaz.

Pediatrična populacija

Varnostne podatke monoterapije z ivakaftorjem so ovrednotili pri 19 bolnikih med 12 meseci in manj kot 24 meseci starosti, pri 34 bolnikih med 2 in manj kot 6 leti starosti, pri 61 bolnikih med 6 in manj kot 12 leti starosti in pri 94 bolnikih med 12 in manj kot 18 leti starosti. Varnostne podatke ivakaftorja v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem so ovrednotili pri 98 bolnikih, starih med 12 in manj kot 18 let.

Varnostni profil se na splošno ujema med otroki in mladostniki in tudi z odraslimi bolniki.

Med 24-tedensko odprto klinično študijo monoterapije z ivakaftorjem faze 3 pri 34 bolnikih, starih 2 leti do manj kot 6 let (študija 7), je bila incidenca bolnikov, pri katerih so se zvišale transaminaze (ALT ali AST) na $> 3 \times \text{ULN}$, 14,7 % (5/34). Vseh 5 bolnikov je imelo najvišje ravni ALT ali AST $> 8 \times \text{ULN}$, ki so se vrnille na izhodiščno raven po prekinitvi odmerjanja z granulami ivakaftorja. Pri enem bolniku so ivakaftor trajno ukiniteli. Pri otrocih, starih od 6 do manj kot 12 let, je bila pogostost bolnikov z zvišanjem transaminaz (ALT ali AST) $> 3 \times \text{ULN}$ 15,0 % (6/40) pri tistih, zdravljenih z ivakaftorjem, in 14,6 % (6/41) pri bolnikih, ki so prejeli placebo. En sam bolnik v tej starostni skupini (2,5 %), zdravljen z ivakaftorjem, je imel zvišanje ALT in AST $> 8 \times \text{ULN}$. Najvišje vrednosti jetrnih funkcijskih testov (ALT ali AST) so bile na splošno višje pri pediatričnih bolnikih kot pri starejših bolnikih. V skoraj vseh primerih, ko je bilo odmerjanje prekinjeno zaradi zvišanih transaminaz, pozneje pa se je spet začelo, je bil ponovni začetek odmerjanja ivakaftorja uspešen (glejte poglavje 4.4). Opažali so primere, ki so govorili v prid ponovnemu zvišanju transaminaz ob ponovni uvedbi zdravila.

Med 24-tedensko odprto klinično študijo 3. faze pri bolnikih, starih 12 mesecev do manj kot 24 mesecev (študija 8) je bila pogostnost bolnikov, ki so imeli zvišanja transaminaz (ALT ali AST) >3 , >5 , in $>8 \times \text{ULN}$, 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) oziroma 11,1 % (2/18). Pri nobenem bolniku ni bil zvišan celotni bilirubin. Noben bolnik ni prekinil zdravljenja z ivakaftorjem zaradi zvišanja transaminaz. Oba bolnika z zvišanjem ALT ali AST $>8 \times \text{ULN}$ sta prekinila zdravljenje in se pozneje uspešno spet začela zdraviti z ivakaftorjem (glejte poglavje 4.4 za zdravljenje zvišanih transaminaz).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Ivakaftor je ojačevalec beljakovine CFTR, t.j., ivakaftor *in vitro* zvečuje prehodnost kanalčkov CFTR in tako zveča transport kloridov pri določenih mutacijah spreminjanja prehodnosti (navedenih v poglavju 4.1) z zmanjšano verjetnostjo odprtih kanalčkov v primerjavi z normalnim CFTR. Ivakaftor je tudi zvečal verjetnost odprtih kanalčkov pri R117H-CFTR, kjer je tako majhna verjetnost odprtih

kanalčkov (spremenjena prehodnost kanalčkov celične membrane) kot tudi zmanjšana amplituda toka kanalčkov (prevodnost).

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

Farmakodinamični učinki

Monoterapija z ivakaftorjem

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

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

V študiji 6 pri bolnikih, starih 6 let ali več, s CF, ki so imeli mutacijo *R117H* na genu *CFTR*, je bila razlika zaradi zdravljenja povprečne spremembe kloridov v znoju od izhodišča po 24 tednih zdravljenja -24 mmol/l (95 % CI -28, -20).

Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem

Pri bolnikih, homozigotnih za mutacijo *F508del*, je bila razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem in placebom, izražena kot povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do vključno 24. tedna, -10,1 mmol/l (95 % IZ: -11,4; -8,8). Pri bolnikih, heterozigotnih za mutacijo *F508del*, ki so imeli še drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR, je bila razlika zaradi zdravljenja, izražena kot povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do vključno 8. tedna, -9,5 mmol/l (95 % IZ: -11,7; -7,3) med ivakaftorjem v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem in placebom, in -4,5 mmol/l (95 % IZ: -6,7; -2,3) med ivakaftorjem in placebom.

Klinična učinkovitost in varnost

Monoterapija z zdravilom Kalydeco

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

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

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

V študiji 1 so ovrednotili 161 bolnikov, ki so bili stari najmanj 12 let; 122 (75,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. V začetku študije so bolniki v skupini s placebom uporabljali nekatera zdravila pogosteje kot v skupini z ivakaftorjem. Ta zdravila so vključevala dornazo alfa (73,1 % proti 65,1 %), salbutamol (53,8 % proti 42,2 %), tobramicin (44,9 % proti 33,7 %) in

salmeterol/flutikazon (41,0 % proti 27,7 %). V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV₁ 63,6 % (razpon: 31,6 % do 98,2 %), povprečna starost je bila 26 let (razpon: 12 do 53 let).

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

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

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

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

Rezultate za klinično pomembne sekundarne cilje študije kaže preglednica 4.

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

Preglednica 4. Vpliv ivakaftorja na druge cilje študije glede učinkovitosti v študijah 1 in 2				
Cilj študije	Študija 1		Študija 2	
	Razlika zaradi zdravljenja^a (95 % CI)	vrednost P	Razlika zaradi zdravljenja^a (95 % CI)	vrednost P
Povprečna sprememba od izhodišča v z-vrednostih				
telesna masa za starost z-vrednost v tednu 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
BMI-za starost z-vrednost v tednu 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001
CI: interval zaupanja; NA: ni analizirano zaradi majhne pogostnosti dogodkov				
^a razlika zaradi zdravljenja = učinek ivakaftorja – učinek placeba				
^b CFQ-R: Vprašalnik za cistično fibrozo – revidirani je za bolezen specifična, z zdravjem povezana mera kvalitete življenja za CF.				
^c Podatki študije 1 so bili združeni iz CFQ-R za odrasle/mladostnike in CFQ-R za otroke, stare 12 do 13 let; podatki študije 2 so bili pridobljeni iz CFQ-R za otroke, stare 6 do 11 let.				
^d razmerje tveganja za čas do prve pljučne eksacerbacije				
^e pri osebah, mlajših od 20 let (referenčne vrednosti rasti CDC)				

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

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

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

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

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

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

Preglednica 5. Učinek ivakaftorja na učinkovitostne spremenljivke v celotni populaciji in po specifičnih mutacijah CFTR		
Absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁	BMI (kg/m²)	Rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)
do 8. tedna	v 8. tednu	do 8. tedna
Vsi bolniki (N=39) Rezultati so prikazani kot povprečna (95 % CI) sprememba od izhodišča bolnikov, zdravljenih z ivakaftorjem, proti bolnikom, ki so prejeli placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Bolniki, razporejeni po vrstah mutacij (n)		
Rezultati so prikazani kot povprečna (minimum, maksimum) sprememba od izhodišča pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, v 8. tednu*:		
Mutacija (n)	Absolutna sprememba kloridov v znoju (mmol/l)	Absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ (odstotne točke)
	v 8. tednu	v 8. tednu
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Zaradi majhnega števila posameznih mutacij statistično testiranje ni bilo opravljeno.
† Zrcali rezultate pri enem bolniku z mutacijo *G551S* s podatki, pridobljenimi v časovni točki 8 tednov.
†† n=3 za analizo absolutne spremembe kloridov v znoju.

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

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

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

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

Študija 4: odprta podaljšana študija

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

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

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

Preglednica 6. Vpliv ivakaftorja na spremembe v odstotkih napovedanega FEV ₁ v študiji 4			
Originalna študija in skupina zdravljenja	Trajanje zdravljenja z ivakaftorjem (tedni)	Absolutna sprememba od izhodišča v odstotkih napovedanega FEV ₁ (odstotne točke)	
		N	Povprečje (SD)
Študija 1			
ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Študija 2			
ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
placebo	0*	22	-0,6 (0,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Zdravljenje med slepo, kontrolirano 48-tedensko študijo faze 3.
† Sprememba od izhodišča prejšnje študije po 48 tednih dajanja placeba.

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

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

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

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

V študiji 6 so ovrednotili 69 bolnikov, ki so bili stari 6 let ali več; 53 (76,8 %) bolnikov je imelo mutacijo F508del na drugem alelu. Potrjena varianta poli-T R117H je bila 5T pri 38 bolnikih in 7T pri 16 bolnikih. V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV₁ 73 % (razpon: 32,5 % do 105,5 %), povprečna starost je bila 31 let (razpon: 6 do 68 let). Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do

24. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ (primarni cilj študije glede učinkovitosti) je bila 2,57 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in 0,46 odstotne točke v skupini s placebom. Ocenjena razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebu je bila 2,1 odstotne točke (95 % CI -1,1, 5,4).

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

V analizi podskupin pri bolnikih, starih 6 do 11 let (8 bolnikov na placebo in 9 bolnikov na ivakaftorju), je skupina na placebo pokazala izboljšanje v povprečnem odstotnem napovedanem FEV₁ s 94,0 % v izhodišču do 98,4 % po izhodišču; skupina z ivakaftorjem je pokazala rahlo zmanjšanje povprečnega FEV₁ s 97,5 % v izhodišču do celotnih 96,2 % po izhodišču. Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do 24. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ je bila -2,8 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in 3,5 odstotne točke v skupini s placebom. Razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebu je bila -6,3 odstotne točke (95 % CI -12,0, -0,7). Pri preiskovancih, starih 12 do 17 let, niso opravili statistične analize, ker sta bila v to študijo vključena samo 2 bolnika.

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

V sekundarne učinkovitostne spremenljivke so bili vključeni absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 24. tedna zdravljenja, absolutna sprememba BMI od izhodišča do 24. tedna zdravljenja, absolutna sprememba na lestvici respiracijske domene CFQ-R do 24. tedna zdravljenja in čas do prve pljučne eksacerbacije. Ugotovili niso nobenih razlik zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebu razen respiracijske domene CFQ-R (razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebu do 24. tedna je bila 8,4 [2,2, 14,6] točke) in povprečne spremembe kloridov v znoju od izhodišča (glejte Farmakodinamični učinki).

Zdravilo Kalydeco v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem

Učinkovitost in varnost zdravila Kalydeco v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem pri bolnikih s CF so ocenili v dveh kliničnih študijah, 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi študiji, kontrolirani s placebom, pri 504 bolnikih, starih 12 let ali več, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del*; in v randomizirani, dvojno slepi, s placebom in ivakaftorjem kontrolirani dvoobdobni 8-tedenski navzkrižni študiji s 3 zdravljenji pri 244 bolnikih, starih 12 let ali več, ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo *CFTR*. Odprta obnovitvena 96-tedenska študija za ocenjevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti kombinirane sheme v obeh populacijah bolnikov je v teku. Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila tezakaftor/ivakaftor.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Po peroralni aplikaciji enega samega 150-miligramskega odmerka zdravim prostovoljcem po obroku je bilo povprečje (\pm SD) za AUC in C_{max} 10600 (5260) ng*h/ml oziroma 768 (233) ng/ml. Po odmerjanju vsakih 12 ur so plazemske koncentracije ivakaftorja dosegle stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 5 dneh, pri tem je bilo akumulacijsko razmerje od 2,2 do 2,9.

Absorpcija

Po večkratnih aplikacijah peroralnega odmerka ivakaftorja se je izpostavljenost ivakaftorju na splošno zvečala z odmerkom od 25 mg vsakih 12 ur do 450 mg vsakih 12 ur. Izpostavljenost ivakaftorju se je zvečala približno 2,5- do 4-krat, če so ga bolniki jemali skupaj z obrokom, ki vsebuje maščobe. AUC ivakaftorja, ki so ga dajali v kombinaciji s tezakaftorjem, se je zvečal približno 3-krat, kadar so ga dajali skupaj s hrano, ki je vsebovala maščobe. Ivakaftor, ki ga dajemo v obliki monoterapije ali v kombinaciji s tezakaftorjem, je treba dajati skupaj s hrano, ki vsebuje maščobe. Mediana (razpon) t_{max} je približno 4,0 (3,0; 6,0) ur pri polnem želodcu.

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

Porazdelitev

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

Po peroralnem dajanju 150 mg ivakaftorja vsakih 12 ur v kombinaciji s 100 mg tezakaftorja enkrat na dan bolnikom s CF v stanju sitosti je bil povprečni (\pm SD) navidezni volume porazdelitve ivakaftorja 206 (82,9) l.

Biotransformacija

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

Učinek potencialno zmanjšane aktivnosti CYP3A4 pri bolnikih z različico CYP3A4*22 ob izpostavljanju ivakaftorju ni znan.

Izločanje

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

Po peroralnem dajanju 150 mg ivakaftorja vsakih 12 ur skupaj s 100 mg tezakaftorja enkrat na dan bolnikom s CF v stanju sitosti je bil povprečni (\pm SD) navidezni očistek ivakaftorja 15,7 (6,38) l/h. Po odmerjanju ivakaftorja v kombinaciji z tezakaftorjem bolnikom s CF v stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečna (SD) končna razpolovna doba ivakaftorja približno 9,3 (1,7) ure.

Linearnost/nelinearnost

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

Okvara jeter

Po enkratnem odmerku 150 mg ivakaftorja so odrasli bolniki z zmerno zmanjšano funkcijo jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, rezultat 7 do 9) imeli podobno C_{max} ivakaftorja (povprečje [\pm SD] 735 [331] ng/ml), a približno dvakrat večjo $AUC_{0-\infty}$ ivakaftorja (povprečje [\pm SD] 16800 [6140] ng*h/ml) kot zdravi preiskovanci z enakimi demografskimi podatki. Simulacije napovedovanja izpostavljenosti ivakaftorju v stanju dinamičnega ravnovesja so pokazale, da bi z

zmanjšanjem odmerjanja s 150 mg na 12 ur na 150 mg enkrat na dan imeli odrasli bolniki z zmerno okvaro jeter primerljive vrednosti C_{\min} v stanju dinamičnega ravnovesja kot tiste, ki jih dobimo z odmerkom 150 mg na 12 ur pri odraslih bolnikih brez okvare jeter. Na podlagi teh rezultatov pri bolnikih z zmerno okvaro jeter priporočajo spremenjeno shemo monoterapije z zdravilom Kalydeco (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2).

Po 10-dnevnem obdobju večkratnih odmerkov ivakaftorja in tezakaftorja so bolniki z zmerno okvarjeno funkcijo jeter (skupina B po Child-Pughu, rezultat 7 do 9) imeli 50-odstotno zvišanje AUC ivakaftorja in približno 36-odstotno oziroma 10-odstotno zvečanje AUC oziroma C_{\max} tezakaftorja. Na podlagi teh rezultatov pri bolnikih z zmerno okvaro jeter priporočajo spremenjeno shemo zdravlila Kalydeco v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2).

Vpliva težke okvare jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, rezultat 10 do 15) na farmakokinetiko ivakaftorja samega ali v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem niso raziskovali. Ni znano, kako veliko je zvečanje izpostavljenosti pri teh bolnikih, vendar pričakujemo, da je večje kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Uporaba monoterapije z zdravilom Kalydeco ali v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem pri bolnikih s težko okvaro jeter zato ni priporočljiva, razen če pričakovana korist odtehta tveganja (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2 in poglavje 4.4).

Menimo, da prilagajanje odmerkov pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno.

Okvara ledvic

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

Pri blagi in zmerni okvari ledvic prilagajanja odmerkov ne priporočajo. Priporočljiva je previdnost, kadar dajemo ivakaftor, bodisi kot monoterapijo bodisi v kombinaciji s tezakaftorjem, bolnikom s težko okvaro ledvic (očistek kreatinina največ 30 ml/min) ali z boleznijo ledvic v končnem stadiju (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Rasa

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

Spol

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

Starejši bolniki

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

V klinične študije ivakaftorja v kombinirani shemi s tezakaftorjem niso bili vključeni bolniki, starejši od 75 let. Farmakokinetični parametri ivakaftorja v kombinaciji s tezakaftorjem pri starejših bolnikih (65-72 let) so primerljivi s tistimi pri mlajših odraslih.

Pediatrična populacija

Napovedana izpostavljenost ivakaftorju, ki temelji na ugotovljenih koncentracijah ivakaftorja v študijah faze 2 in 3 s populacijsko farmakokinetično (FK) analizo, je prikazana po starostnih skupinah v preglednici 7.

Preglednica 7. Povprečna (SD) izpostavljenost ivakaftorju po starostnih skupinah			
Starostna skupina	Odmerek	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ, ss} (ng.h/ml)
12 mesecev do manj kot 24 mesecev (7 kg do <14 kg)	50 mg na 12h	440 (212)	9050 (3050)
12 mesecev do manj kot 24 mesecev (≥14 kg do <25 kg)	75 mg na 12h	451 (125)	9600 (1800)
2 do 5 let stari otroci (<14 kg)	50 mg na 12h	577 (317)	10500 (4260)
2 do 5 let stari otroci (≥14 kg do <25 kg)	75 mg na 12h	629 (296)	11300 (3820)
6 do 11 let stari otroci* (≥14 kg do <25 kg)	75 mg na 12h	641 (329)	10760 (4470)
6 do 11 let stari otroci* (≥25 kg)	150 mg na 12h	958 (546)	15300 (7340)
12 do 17 let stari otroci	150 mg na 12h	564 (242)	9240 (3420)
Odrasli (stari ≥18 let)	150 mg na 12h	701 (317)	10700 (4100)
* Izpostavljenosti pri 6 do 11 let starih otrocih so napovedi na podlagi simulacij iz populacijskega FK modela z uporabo podatkov, dobljenih pri tej starostni skupini.			

Farmakokinetični parametri ivakaftorja v kombinaciji s tezakaftorjem pri mladostnikih (starih 12 do 17 let) so primerljivi s tistimi pri odraslih (glejte preglednico 8).

Preglednica 8. Povprečna (SD) izpostavljenost ivakaftorju, kadar ga dajemo v kombinaciji s tezakaftorjem, po starostnih skupinah			
Starostna skupina	Odmerek	Ivakaftor povprečje (SD) C_{min, ss} (ng/ml)	Ivakaftor povprečje (SD) AUC_{τ, ss} (ng.h/ml)
12- do 17-letni n=97	tezakaftor 100 mg enkrat na dan / ivakaftor 150 mg na 12 ur	700 (413)	11400 (5500)
odrasli (stari ≥18 let) n=389	tezakaftor 100 mg enkrat na dan / ivakaftor 150 mg na 12 ur	738 (318)	11400 (4140)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

V prenatalni in postnatalni študiji je ivakaftor zmanjšal indeksa preživetja in laktacije in povzročil zmanjšanje telesne mase mladičkov. NOAEL za sposobnost za življenje in rast potomstva je dala

raven izpostavljenosti, ki je približno trikratnik sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem odraslim ljudem v MHRD. Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prehod ivakaftorja skozi posteljico.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Sredica tablete

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

Filmska prevleka tablete

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

Tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v termooblikovanem (poliklorotrifluoroetilen [PCTFE]/folija) pretisnem omotu ali plastenki iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko zaporko, varno za otroke, z indukcijskim tesnilom, prevlečenim s folijo, in sušilnim sredstvom z molekulskim sitom.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici

Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 50 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena vrečica vsebuje 73,2 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 75 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena vrečica vsebuje 109,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca v vrečici

Bela do belkasta zrnca, premera približno 2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zrnca Kalydeco so indicirana za zdravljenje otrok s cistično fibrozo (CF), starih 12 mesecev ali več in s telesno maso 7 kg do manj kot 25 kg, ki imajo eno od naslednjih mutacij spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (skupina III) v genu *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R* (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kalydeco naj predpisujejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze. Če bolnikov genotip ni znan, je treba pred začetkom zdravljenja z natančno in validirano metodo genotipizacije potrditi prisotnost mutacije z indikacijo na vsaj enem alelu gena *CFTR*.

Odmerjanje

Otroci, stari 12 mesecev ali več, mladostniki in odrasli morajo prejeti odmerek glede na priporočila v preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočila za odmerjanje za bolnike, stare 12 mesecev ali več		
Telesna masa	Odmerek	Skupni dnevni odmerek
≥7 kg do <14 kg	50 mg zrnca peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	100 mg
≥14 kg do <25 kg	75 mg zrnca peroralno vsakih 12 ur z	150 mg

Preglednica 1. Priporočila za odmerjanje za bolnike, stare 12 mesecev ali več		
Telesna masa	Odmerek	Skupni dnevni odmerek
	obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	
≥25 kg	Glejte SmPC za tablete Kalydeco za dodatne podrobnosti	

Izpuščen odmerek

Če bolnik ugotovi, da je pozabil vzeti odmerek, prej kot 6 ur po času, ko ga navadno vzame, mu povejte, naj ga vzame čimprej in potem vzame naslednji odmerek ob redno načrtovanem času. Če je od časa, ko bolnik navadno vzame odmerek, minilo več kot 6 ur, povejte bolniku, naj počaka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Kadar zdravilo Kalydeco uporabljamo skupaj z močnimi zaviralci CYP3A (kot so npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin in klaritromicin), moramo odmerek zdravila Kalydeco zmanjšati na 50 mg dvakrat na teden pri bolnikih, starih 12 mesecev ali več, s telesno maso 7 kg do manj kot 14 kg, in na 75 mg dvakrat na teden za tiste s telesno maso 14 kg do manj kot 25 kg (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Kadar zdravilo Kalydeco uporabljamo skupaj z zmernimi zaviralci CYP3A (kot sta npr. flukonazol in eritromicin), naj bo odmerek zdravila Kalydeco tak, kot je priporočen zgoraj, a uporabljen enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s težkimi okvarami ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali manj) ali v končnem stadiju bolezni ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Za bolnike z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) priporočajo pri bolnikih, starih 12 mesecev ali več, s telesno maso 7 kg do manj kot 14 kg, zmanjšani odmerek 50 mg enkrat na dan, pri tistih, ki imajo telesno maso 14 kg do manj kot 25 kg, pa 75 mg enkrat na dan. Izkušenj z uporabo zdravila Kalydeco pri bolnikih s težkimi okvarami jeter ni in zato uporabe zdravila Kalydeco pri teh bolnikih ne priporočajo, razen če koristi zdravljenja odtehtajo tveganje. V takih primerih naj bo začetni odmerek tak, kot je priporočen zgoraj, a uporabljen vsak drugi dan. Časovne presledke med posameznimi odmerki je treba spreminjati glede na klinični odziv in prenašanje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Kalydeco pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Vsaka vrečica je za samo enkratno uporabo.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

Vpliv na teste funkcije jeter

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

Okvara jeter

Uporaba ivakaftorja pri bolnikih s težkimi okvarami jeter ni priporočljiva, razen če pričakujemo, da bodo koristi odtehtale tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri uporabi ivakaftorja pri bolnikih s težkimi okvarami ledvic ali z boleznijo ledvic v končnem stadiju je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki po presaditvi organov

Pri bolnikih s CF, pri katerih je bil presajen kak organ, ivakaftorja niso proučevali. Zato uporaba zdravila pri bolnikih s presajenimi organi ni priporočljiva. Za medsebojno delovanje s ciklosporinom ali takrolimusom glejte poglavje 4.5.

Medsebojno delovanje zdravil

Spodbujevalci CYP3A

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

Zaviralci CYP3A

Odmerek zdravila Kalydeco je treba prilagoditi, kadar ga uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Katarakte

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

Laktoza

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

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ivakaftor je substrat CYP3A4 in CYP3A5. Je šibek zaviralec CYP3A in P-gp in možen zaviralec CYP2C9. Študije *in vitro* so pokazale, da ivakaftor ni substrat za OATP1B1, OATP1B3 ali P-gp. Ni znano, ali so ivakaftor in/ali njegovi presnovki substrati BCRP.

Zdravila, ki vplivajo na farmakokinetiko ivakaftorja:

Induktorji CYP3A

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

Kadar dajemo zdravilo Kalydeco z zmernimi ali šibkimi spodbujevalci CYP3A, prilagajanje odmerka ni priporočljivo.

Zaviralci CYP3A

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

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

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

Ciprofloksacin

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

Zdravila, na katera vpliva ivakaftor:

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

Substrati CYP2C9

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

Digoksin in drugi substrati P-gp

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

Substrati CYP3A

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

Hormonski kontraceptivi

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Ni znano, ali se ivakaftor/presnovki izločajo v materino mleko. Farmakokinetični podatki na živalih, ki so na voljo, kažejo, da se ivakaftor izloča v mleko podganjih samic. Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Kalydeco, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za žensko.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, starih najmanj 6 let, ki so prejeli ivakaftor v združenih 48-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah faze 3, ki so se pojavili z incidenco vsaj 3 % in do 9 % večjo kot v skupini s placebom, so bili glavobol (23,9 %), bolečina v ustih in žrelu (22,0 %), okužbe zgornjih dihal (22,0 %), kongestija nosu (20,2 %), bolečine v trebuhu (15,6 %), nazofaringitis (14,7 %), driska (12,8 %), omotica (9,2 %), izpuščaj (12,8 %) in bakterije v sputumu (12,8 %). Zvišanje transaminaz se je pojavilo pri 12,8 % bolnikov, zdravljenih z ivakaftorjem, in pri 11,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

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

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

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

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

Preglednica 2. Neželeni učinki zdravila pri bolnikih, starih 12 mesecev ali več		
Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal	zelo pogosti
	nazofaringitis	zelo pogosti
	rinitis	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	zelo pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečina v ušesu	pogosti
	neprijeten občutek v ušesu	pogosti
	tinitus	pogosti
	hiperemija bobniča	pogosti
	vestibularne motnje	pogosti
	kongestija ušesa	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bolečina v ustih in žrelu	zelo pogosti
	kongestija nosu	zelo pogosti
	kongestija obnosnih votlin	pogosti
	eritem žrela	pogosti
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	zelo pogosti
	driska	zelo pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanja transaminaz	zelo pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	zatrdlina v dojki	pogosti
	vnetje dojk	občasni
	ginekomastija	občasni
	motnje prsnih bradavic	občasni
	bolečina v prsnih bradavicah	občasni
Preiskave	bakterije v sputumu	zelo pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zvišanja transaminaz

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

Pediatrična populacija

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

Varnostni profil se na splošno ujema med otroki in mladostniki in tudi z odraslimi bolniki.

Med 24-tedensko odprto klinično študijo z ivakaftorjem 3. faze pri 34 bolnikih, starih 2 leti do manj kot 6 let (študija 7), je bila incidenca bolnikov, pri katerih so se zvišale transaminaze (ALT ali AST) na $> 3 \times \text{ULN}$, 14,7 % (5/34). Vseh 5 bolnikov je imelo najvišje ravni ALT ali AST $> 8 \times \text{ULN}$, ki so se vrnila na izhodiščno raven po prekinitvi odmerjanja z granulami ivakaftorja. Pri enem bolniku so ivakaftor trajno ukinili. Pri otrocih, starih od 6 do manj kot 12 let, je bila pogostost bolnikov z zvišanjem transaminaz (ALT ali AST) $> 3 \times \text{ULN}$ 15,0 % (6/40) pri tistih, zdravljenih z ivakaftorjem, in 14,6 % (6/41) pri bolnikih, ki so prejeli placebo. En sam bolnik v tej starostni skupini (2,5 %), zdravljen z ivakaftorjem, je imel zvišanje ALT in AST $> 8 \times \text{ULN}$. Najvišje vrednosti jetrnih funkcijskih testov (ALT ali AST) so bile na splošno višje pri pediatričnih bolnikih kot pri starejših bolnikih. V skoraj vseh primerih, ko je bilo odmerjanje prekinjeno zaradi zvišanih transaminaz, pozneje pa se je spet začelo, je bil ponovni začetek odmerjanja ivakaftorja uspešen (glejte poglavje 4.4). Opažali so primere, ki so govorili v prid ponovnemu zvišanju transaminaz ob ponovni uvedbi zdravila.

Med 24-tedensko odprto klinično študijo z ivakaftorjem 3. faze pri bolnikih, starih 12 mesecev do manj kot 24 mesecev (študija 8) je bila pogostnost bolnikov, ki so imeli zvišanja transaminaz (ALT ali AST) > 3 , > 5 , in $> 8 \times \text{ULN}$, 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) oziroma 11,1 % (2/18). Pri nobenem bolniku ni bil zvišan celotni bilirubin. Noben bolnik ni prekinil zdravljenja z ivakaftorjem zaradi zvišanja transaminaz. Oba bolnika z zvišanjem ALT ali AST $> 8 \times \text{ULN}$ sta prekinila zdravljenje in se pozneje uspešno spet začela zdraviti z ivakaftorjem (glejte poglavje 4.4 za zdravljenje zvišanih transaminaz).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Ivakaftor je ojačevalec beljakovine CFTR, t.j., ivakaftor *in vitro* zvečuje prehodnost kanalčkov CFTR in tako zveča transport kloridov pri določenih mutacijah spreminjanja prehodnosti (navedenih v poglavju 4.1) z zmanjšano verjetnostjo odprtih kanalčkov v primerjavi z normalnim CFTR.

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

Farmakodinamični učinki

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

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

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

V študiji 8 pri bolnikih s CF, starih manj kot 24 mesecev, je bila povprečna absolutna sprememba klorida v znoju od izhodišča pri bolnikih, starih 12 mesecev do manj kot 24 mesecev (n=10), v 24. tednu -73.5 mmol/l (95 % IZ -86,0; -61,0).

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

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

V študiji 1 so ovrednotili 161 bolnikov, ki so bili stari najmanj 12 let; 122 (75,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. V začetku študije so bolniki v skupini s placebom uporabljali nekatera zdravila pogosteje kot v skupini z ivakaftorjem. Ta zdravila so vključevala dornazo alfa (73,1 % proti 65,1 %), salbutamol (53,8 % proti 42,2 %), tobramicin (44,9 % proti 33,7 %) in

salmeterol/flutikazon (41,0 % proti 27,7 %). V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV₁ 63,6 % (razpon: 31,6 % do 98,2 %), povprečna starost je bila 26 let (razpon: 12 do 53 let).

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

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

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

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

Rezultate za klinično pomembne sekundarne cilje študije kaže preglednica 3.

Preglednica 3. Vpliv ivakaftorja na druge cilje študije glede učinkovitosti v študijah 1 in 2				
Cilj študije	Študija 1		Študija 2	
	Razlika zaradi zdravljenja^a (95 % CI)	vrednost P	Razlika zaradi zdravljenja^a (95 % CI)	vrednost P
Povprečna absolutna sprememba od izhodišča na lestvici respiracijske domene CFQ-R^b (točke)^c				
Obdobje do 24. tedna	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Obdobje do 48. tedna	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativno tveganje pljučne eksacerbacije				
Obdobje do 24. tedna	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Obdobje do 48. tedna	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Povprečna absolutna sprememba telesne mase (kg) od izhodišča				
V 24. tednu	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
V 48. tednu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Povprečna absolutna sprememba BMI (kg/m²) od izhodišča				
V 24. tednu	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
V 48. tednu	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Povprečna sprememba od izhodišča v z-vrednostih				
telesna masa za starost z-vrednost v tednu 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI-za starost z-vrednost v tednu 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001
CI: interval zaupanja; NA: ni analizirano zaradi majhne pogostnosti dogodkov				
^a razlika zaradi zdravljenja = učinek ivakaftorja – učinek placeba				
^b CFQ-R: Vprašalnik za cistično fibrozo – revidirani je za bolezen specifična, z zdravjem povezana mera kvalitete življenja za CF.				
^c Podatki študije 1 so bili združeni iz CFQ-R za odrasle/mladostnike in CFQ-R za otroke, stare 12 do 13 let; podatki študije 2 so bili pridobljeni iz CFQ-R za otroke, stare 6 do 11 let.				
^d razmerje tveganja za čas do prve pljučne eksacerbacije				
^e pri osebah, mlajših od 20 let (referenčne vrednosti rasti CDC)				

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

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

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

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

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

Učinek ivakaftorja v celotni populaciji študije 5 (vključno s sekundarnima ciljema absolutno spremembo BMI po 8 tednih zdravljenja in absolutno spremembo rezultata v respiracijski domeni CFQ-R po 8 tednih zdravljenja) in po posameznih mutacijah (absolutna sprememba kloridov v znoju in v odstotkih napovedanega FEV₁ v 8. tednu) kaže preglednica 4. Na podlagi kliničnih (napovedani FEV₁ v odstotkih) in farmakodinamičnih (kloridi v znoju) odzivov na ivakaftor učinkovitosti pri bolnikih z mutacijo *G970R* niso mogli dokazati.

Preglednica 4. Učinek ivakaftorja na učinkovitostne spremenljivke v celotni populaciji in po specifičnih mutacijah <i>CFTR</i>		
Absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁	BMI (kg/m²)	Rezultat respiracijske domene CFQ- R (točke)
do 8. tedna	v 8. tednu	do 8. tedna
Vsi bolniki (N=39) Rezultati so prikazani kot povprečna (95 % CI) sprememba od izhodišča bolnikov, zdravljenih z ivakaftorjem, proti bolnikom, ki so prejeli placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Bolniki, razporejeni po vrstah mutacij (n)		
Rezultati so prikazani kot povprečna (minimum, maksimum) sprememba od izhodišča pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, v 8. tednu*:		
Mutacija (n)	Absolutna sprememba kloridov v znoju (mmol/l)	Absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ (odstotne točke)
	v 8. tednu	v 8. tednu
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Zaradi majhnega števila posameznih mutacij statistično testiranje ni bilo opravljeno.
† Zrcali rezultate pri enem bolniku z mutacijo *G551S* s podatki, pridobljenimi v časovni točki 8 tednov.
†† n=3 za analizo absolutne spremembe kloridov v znoju.

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

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

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

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

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

Študija 4: odprta podaljšana študija

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

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

Preglednica 5 kaže rezultate povprečne (SD) absolutne spremembe v odstotkih napovedanega FEV₁ za obe skupini bolnikov. Za bolnike v skupini placebo/ivakaftor je izhodiščni napovedani FEV₁ tisti iz študije 4, medtem ko je za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor izhodiščna vrednost tista iz študij 1 in 2.

Preglednica 5. Vpliv ivakaftorja na spremembe v odstotkih napovedanega FEV ₁ v študiji 4			
Originalna študija in skupina zdravljenja	Trajanje zdravljenja z ivakaftorjem (tedni)	Absolutna sprememba od izhodišča v odstotkih napovedanega FEV ₁ (odstotne točke)	
		N	Povprečje (SD)
Študija 1			
ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Študija 2			
ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
placebo	0*	22	-0,6 (0,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Zdravljenje med slepo, kontrolirano 48-tedensko študijo faze 3.
[†] Sprememba od izhodišča prejšnje študije po 48 tednih dajanja placeba.

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

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

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

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

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

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

Primarno končno stanje varnosti so ocenjevali v teku 24 tednov (glejte poglavje 4.8). Sekundarno in eksploratorno končno stanje učinkovitosti, ki so ju ocenjevali, sta bila absolutna sprememba od izhodiščne vrednosti kloridov v znoju v teku 24 tednov zdravljenja, absolutna sprememba od izhodišča telesne mase, indeksa telesne mase (BMI) in telesne višine (podprte z rezultati testa Z telesne mase, BMI in telesne višine) v teku 24 tednov zdravljenja in merila za funkcijo pankreasa, na primer fekalna elastaza-1. Podatki o odstotkih napovedanega FEV₁ (eksploratorno končno stanje) so bili na voljo za 3 bolnike v skupini z ivakaftorjem 50 mg in 17 bolnikov v skupini, ki je prejela po 75 mg.

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

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

Farmakokinetični profil, varnost in učinkovitost ivakaftorja pri bolnikih s CF, starih 12 mesecev do manj kot 24 mesecev, so ocenili v dokončni kohorti bolnikov v 24-tedenski odprti klinični študiji 3. faze, ki še poteka, pri bolnikih, mlajših od 24 mesecev (študija 8).

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

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

Za bolnike, za katere so bile na voljo tako izhodiščne vrednosti kot vrednosti v 24. tednu, je bila povprečna (SD/IZ) z-vrednost telesne mase za starost v izhodišču 0,32 (0,76), s povprečno (SD) absolutno spremembo 0,15 (0,42) pri 24 tednih; z-vrednost telesne višine za starost v izhodišču je bila -0,24 (0,83), s povprečno (SD) absolutno spremembo 0,28 (0,60) pri 24 tednih; in povprečna (SD) z-vrednost telesne mase za telesno višino v izhodišču je bila 0,62 (0,94), s povprečno (SD) absolutno spremembo 0,07 (0,65) pri 24 tednih.

Pri bolnikih, pri katerih so bile na voljo tako izhodiščne vrednosti kot vrednosti v 24. tednu, je imelo devet bolnikov v izhodišču insuficienco pankreasa (opredeljeno kot fekalna elastaza-1 <200 µg/g) s povprečnimi (SD) vrednostmi fekalne elastaze-1 v izhodišču oziroma 24. tednu 13,1 µg/g (13,2) oziroma 261,1 µg/g (137,6) (povprečna [SD] absolutna sprememba 248,1 µg/g [132,9]).

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Po peroralni aplikaciji enega samega 150-miligramskega odmerka zdravim prostovoljcem po obroku je bilo povprečje (\pm SD) za AUC in C_{\max} 10600 (5260) ng*h/ml oziroma 768 (233) ng/ml. Po odmerjanju vsakih 12 ur so plazemske koncentracije ivakaftorja dosegle stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 5 dneh, pri tem je bilo akumulacijsko razmerje od 2,2 do 2,9.

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

Približno 99 % ivakaftorja se veže na plazemske beljakovine, predvsem na alfa 1-kisli glikoprotein in albumin. Ivakaftor se ne veže na humane rdeče krvničke.

Po peroralni aplikaciji 150 mg ivakaftorja vsakih 12 ur 7 dni dolgo zdravim prostovoljcem po obroku hrane je bilo povprečje (\pm SD) navideznega porazdelitvenega volumna 353 (122) l.

Biotransformacija

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

Učinek potencialno zmanjšane aktivnosti CYP3A4 pri bolnikih z različico CYP3A4*22 ob izpostavljanju ivakaftorju ni znan.

Izločanje

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

Linearnost/nelinearnost

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

Okvara jeter

Po enkratnem odmerku 150 mg ivakaftorja so odrasli bolniki z zmerno zmanjšano funkcijo jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, rezultat 7 do 9) imeli podobno C_{max} ivakaftorja (povprečje [\pm SD] 735 [331] ng/ml), a približno dvakrat večjo $AUC_{0-\infty}$ ivakaftorja (povprečje [\pm SD] 16800 [6140] ng*h/ml) kot zdravi preiskovanci z enakimi demografskimi podatki. Simulacije napovedovanja izpostavljenosti ivakaftorju v stanju dinamičnega ravnovesja so pokazale, da bi z zmanjšanjem odmerjanja s 150 mg na 12 ur na 150 mg enkrat na dan imeli odrasli bolniki z zmerno okvaro jeter primerljive vrednosti C_{min} v stanju dinamičnega ravnovesja kot tiste, ki jih dobimo z odmerkom 150 mg na 12 ur pri odraslih bolnikih brez okvare jeter. Na podlagi teh rezultatov pri bolnikih z zmerno okvaro jeter priporočajo spremenjeno shemo monoterapije z zdravilom Kalydeco (glejte poglavje 4.2).

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

Menimo, da prilagajanje odmerkov pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno.

Okvara ledvic

Farmakokinetičnih študij z ivakaftorjem pri bolnikih z okvarami ledvic niso opravili. V farmakokinetični študiji na ljudeh je bilo odstranjevanje ivakaftorja in njegovih presnovkov iz telesa z urinom minimalno (v urinu so prestregli samo 6,6 % celotne radioaktivnosti). V obliki nespremenjene izhodne snovi se je ivakaftor izločal v urinu v zanemarljivi količini (manj kot 0,01 % po enkratnem peroralnem odmerku 500 mg). Pri blagi in zmerni okvari ledvic prilagajanja odmerkov ne priporočajo. Priporočljiva pa je previdnost, kadar dajemo ivakaftor bolnikom s težko okvaro ledvic (očistek kreatinina največ 30 ml/min) ali z boleznijo ledvic v končnem stadiju (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Rasa

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

Spol

Farmakokinetični parametri ivakaftorja so podobni pri moških in ženskah.

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Napovedana izpostavljenost ivakaftorju, ki temelji na ugotovljenih koncentracijah ivakaftorja v študijah faze 2 in 3 s populacijsko farmakokinetično (FK) analizo, je prikazana po starostnih skupinah v preglednici 6.

Preglednica 6. Povprečna (SD) izpostavljenost ivakaftorju po starostnih skupinah			
Starostna skupina	Odmerek	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ,ss} (ng.h/ml)
12 mesecev do manj kot 24 mesecev (7 kg do <14 kg)	50 mg na 12h	440 (212)	9050 (3050)
12 mesecev do manj kot 24 mesecev (≥14 kg do <25 kg)	75 mg na 12h	451 (125)	9600 (1800)
2 do 5 let stari otroci (<14 kg)	50 mg na 12h	577 (317)	10500 (4260)
2 do 5 let stari otroci (≥14 kg do <25 kg)	75 mg na 12h	629 (296)	11300 (3820)
6 do 11 let stari otroci* (≥14 kg do <25 kg)	75 mg na 12h	641 (329)	10760 (4470)
6 do 11 let stari otroci* (≥25 kg)	150 mg na 12h	958 (546)	15300 (7340)
12 do 17 let stari otroci	150 mg na 12h	564 (242)	9240 (3420)
Odrasli (stari ≥18 let)	150 mg na 12h	701 (317)	10700 (4100)
* Izpostavljenosti pri 6 do 11 let starih otrocih so napovedi na podlagi simulacij iz populacijskega FK modela z uporabo podatkov, dobljenih pri tej starostni skupini.			

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

V prenatalni in postnatalni študiji je ivakaftor zmanjšal indeksa preživetja in laktacije in povzročil zmanjšanje telesne mase mladičkov. NOAEL za sposobnost za življenje in rast potomstva je dala raven izpostavljenosti, ki je približno trikratnik sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem odraslim ljudem v MHRD. Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prehod ivakaftorja skozi posteljico.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po pripravi mešanice je mešanica stabilna eno uro.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zrnca so pakirana v vrečico iz biaksialno usmerjenega polietilen tereftalata/polietilena/folije/polietilena (BOPET/PE/folja/PE).

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

EU/1/12/782/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. julij 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 28. april 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Velika Britanija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

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

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE – PAKIRANJE S 56 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

NAVODILO ZA UPORABO

Zaužijte eno tableto (150 mg) zdravila Kalydeco vsakih 12 ur.

Jemljite zdravilo z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

EU/1/12/782/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 150 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

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

PRETISNI OMOT – PAKIRANJE S 56 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 150 mg tablete
ivacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

NAVODILO ZA UPORABO

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.

Jemljite zdravilo z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite.

Zaprete tako, da vtaknete noter spodnji jeziček.

Odprite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

EU/1/12/782/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 150 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

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

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta zdravila Kalydeco vsebuje 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

NAVODILO ZA UPORABO

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika.

Jemljite zdravilo z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

EU/1/12/782/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

PRETISNI OMOTI – PAKIRANJE Z 28 TABLETAMI

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 150 mg tablete
ivacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

NAVODILO ZA UPORABO

Zaužijte eno tableto (150 mg) zdravila Kalydeco vsakih 12 ur.

Jemljite z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

EU/1/12/782/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 150 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

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

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

EU/1/12/782/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena vrečica zrnca vsebuje 50 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

56 vrečic

4 posamezne zloženske s po 14 vrečicami na zloženko.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

NAVODILA ZA UPORABO

Zaužijte eno vrečico (50 mg) zrnca zdravila Kalydeco vsakih 12 ur.

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

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

Tu privzdignite in odprite

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Porabite v eni uri po pripravi mešanice.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

EU/1/12/782/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 50 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

ZLOŽENKA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena vrečica vsebuje 50 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

14 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

NAVODILA ZA UPORABO

Zaužijte eno vrečico (50 mg) zrnca zdravila Kalydeco vsakih 12 ur.

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

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

Uporabite vse odmerke za 7 dni, preden odprete novo zloženko.

zjutraj

zvečer

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

EU/1/12/782/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kalydeco 50 mg zrnca
ivacaftorum
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6. DRUGI PODATKI

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena vrečica zrnca vsebuje 75 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

56 vrečic

4 posamezne zloženske s po 14 vrečicami na zloženko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

NAVODILA ZA UPORABO

Zaužijte eno vrečico (75 mg) zrnca zdravila Kalydeco vsakih 12 ur.

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

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

Tu privzdignite in odprite

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Porabite v eni uri po pripravi mešanice.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

EU/1/12/782/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kalydeco 75 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

ZLOŽENKA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici
ivacaftorum

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena vrečica vsebuje 75 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici

14 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

NAVODILA ZA UPORABO

Zaužijte eno vrečico (75 mg) zrnca zdravila vsakih 12 ur.

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

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

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

zjutraj

zvečer

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Velika Britanija

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

EU/1/12/782/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kalydeco 75 mg zrnca
ivacaftorum
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6. DRUGI PODATKI

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kalydeco 150 mg filmsko obložene tablete ivakaftor (ivacaftorum)

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Kalydeco in za kaj ga uporabljamo

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

Tablete Kalydeco so indicirane za zdravljenje bolnikov s cistično fibrozo (CF), starih 6 let ali več, ki tehtajo 25 kg ali več in imajo eno od naslednjih mutacij spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane na genu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R*.

Tablete Kalydeco so indicirane tudi za zdravljenje bolnikov s cistično fibrozo (CF), starih 18 let ali več, ki imajo mutacijo *R117H* na genu *CFTR*.

Tablete zdravila Kalydeco se lahko uporabljajo tudi v kombinaciji s tabletami tezakaftorja/ivakaftorja za zdravljenje bolnikov, starih 12 let ali več, s CF, ki imajo dve mutaciji *F508del* v genu *CFTR* (homozigotni za mutacijo *F508del*), ali ki imajo mutacijo *F508del* in določene druge mutacije (heterozigotni za mutacijo *F508del*). Če so vam predpisali zdravilo Kalydeco za jemanje s tezakaftorjem/ivakaftorjem, preberite navodilo za uporabo tezakaftorja/ivakaftorja. Vsebujejo pomembne informacije o tem, kako se jemljeta ti dve zdravili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kalydeco

Ne jemljite zdravila Kalydeco

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

- Posvetujte se z zdravnikom, če imate ali ste kdaj prej imeli težave z ledvicami.
- Zdravila Kalydeco samega ali v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem ne priporočajo, če so vam presadili kak organ.
- Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Kalydeco (bodisi samim bodisi v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem), so opazili nenormalnost očesne leče (katarakta) brez vpliva na vid.
Zdravnik bo pred zdravljenjem z ivakaftorjem in med njim mogoče opravil nekatere očesne preiskave.
- Zdravilo Kalydeco (samo ali v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem) se sme uporabljati samo, če imate na svojem genu *CFTR* eno od mutacij, ki so navedene v poglavju 1 (Kaj je zdravilo Kalydeco in za kaj ga uporabljamo).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Kalydeco se ne sme uporabljati pri otrocih z mutacijami spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane, mlajših od 12 mesecev, ker ni znano, ali je ivakaftor pri teh otrocih varen in učinkovit, niti pri bolnikih z mutacijo *R117H*, mlajših od 18 let, ker ivakaftor pri njih mogoče ne bo učinkovit.

Zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let, ker ni znano, ali je pri njih varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Kalydeco

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na to, kako zdravilo Kalydeco deluje, ali zvečajo verjetnost neželenih učinkov. Še posebno povejte zdravniku, ali jemljete katero od spodaj navedenih zdravil. Zdravnik se bo mogoče odločil, da vam bo prilagodil odmerek ali da potrebujete dodatne kontrolne preglede.

- Protiglivična zdravila, na primer ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol in flukonazol, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb;
- antibiotiki, na primer telitromicin, klaritromicin, eritromicin, rifampicin in rifabutin, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb;
- antikonvulzivna zdravila, na primer fenobarbital, karbamazepin in fenitoin, ki se uporabljajo za zdravljenje epileptičnih napadov;
- zdravila rastlinskega izvora, npr. šentjanževka (*Hypericum perforatum*);
- imunosupresivi, na primer ciklosporin, takrolimus, everolimus in sirolimus, ki se uporabljajo po presaditvi organov;
- srčni glikozidi, na primer digoksin, ki se uporabljajo za zdravljenje blagega do zmerne kongestivnega popuščanja srca in nenormalnega srčnega ritma, ki se imenuje atrijska fibrilacija;
- zdravila proti strjevanju krvi, na primer varfarin, ki se uporabljajo za preprečevanje nastajanja ali rasti krvnih strdkov v krvi in krvnih žilah;
- zdravila za sladkorno bolezen, na primer glimepirid in glipizid, ki se uporabljajo za zniževanje ravnih krvnega sladkorja.

Zdravilo Kalydeco skupaj s hrano in pijačo

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

Nosečnost in dojenje

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Pomembne informacije o vsebini zdravila Kalydeco

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

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

3. Kako jemati zdravilo Kalydeco

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

Priporočeni odmerek zdravila Kalydeco je ena 150-miligramska tableta vsakih 12 ur (skupaj 2 tableti: 300 mg na dan).

Priporočeni odmerek zdravila Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem je ena tableta tezakaftorja/ivakaftorja zjutraj in ena 150-miligramska tableta zdravila Kalydeco zvečer. Tablete jemljite približno 12 ur narazen.

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

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

Uporaba pri otrocih

Za otroke, mlajše od 6 let, so primernejše druge oblike tega zdravila (zrnca v vrečici); posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Kalydeco je namenjeno za peroralno uporabo. Tableto pogoltnite celo. Tablet ne prelomite, ne žvečite in ne raztopite. Tablete zdravila Kalydeco jemljite s hrano, ki vsebuje maščobe.

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

- sir, neposneto mleko, mlečni izdelki iz neposnetega mleka, jogurt, čokolada
- meso, mastne ribe
- avokado, humus, izdelki iz soje (tofu)
- oreščki, mastne prehranske palčke ali pijače

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kalydeco, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Kalydeco

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

Če ste prenehali jemati zdravilo Kalydeco

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

4. Možni neželeni učinki

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

Med resnimi neželenimi učinki so bolečine v želodcu (trebuhi) in zvišani jetrni encimi v krvi. Če dobite katerega od teh, se takoj obrnite na svojega zdravnika.

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

- okužba zgornjih dihal (prehlad), vključno z vnetim žrelom in zamašenim nosom
- glavobol
- omotica
- driska
- izpuščaj
- sprememba vrste bakterij v sluzi

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

- izcedek iz nosu
- bolečine v ušesih, nelagodje v ušesih
- zvenenje v ušesih
- rdečica v ušesu
- bolezen notranjega ušesa (občutek omotičnosti ali vrtenja)

- zamašitev obnosnih votlin
- rdečica v žrelu
- zatrdlina v dojk
- občutek slabosti (navzea)

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

- zamašitev ušes
- vnetje dojk
- zvečanje dojke
- spremembe prsne bradavice ali bolečina v njej

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Kalydeco

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kalydeco

- Učinkovina je ivakaftor. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Sredica tablete: mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, hipromeloza acetat sukcinat, premrežen natrijev karmelozat, natrijev lavrilsulfat (E487), koloidni silicijev dioksid in magnezijev stearat.
 - Obloga: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol (PEG 3350), smukec, indigotin (E132) in karnauba vosek.
 - Tiskarsko črnilo: šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520) in amonijev hidroksid.

Glejte konec poglavja 2 – Pomembne informacije o vsebini zdravila Kalydeco.

Izgled zdravila Kalydeco in vsebina pakiranja

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

Zdravilo Kalydeco je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- pretisna zgibanka, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet,

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Velika Britanija

Tel.: +44 (0) 1923 437672

Izdelovalec:

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Velika Britanija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici ivakaftor (ivacaftorum)

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Kalydeco in za kaj ga uporabljamo

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

Zrnca Kalydeco so namenjena zdravljenju otrok s cistično fibrozo (CF), starih 12 mesecev ali več, ki tehtajo 7 kg do manj kot 25 kg in imajo eno od naslednjih mutacij spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane na genu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R*.

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

Ne uporabite zdravila Kalydeco

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- slabost ali bruhanje,
- temen urin.

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

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

Otroci

Zdravilo Kalydeco se ne sme uporabljati pri otrocih z mutacijami spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane, mlajših od 12 mesecev, ker ni znano, ali je ivakaftor pri teh otrocih varen in učinkovit.

Druga zdravila in zdravilo Kalydeco

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

- Protiglivična zdravila, na primer ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol in flukonazol, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb;
- antibiotiki, na primer telitromicin, klaritromicin, eritromicin, rifampicin in rifabutin, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb;
- antikonvulzivna zdravila, na primer fenobarbital, karbamazepin in fenitoin, ki se uporabljajo za zdravljenje epileptičnih napadov;
- zdravila rastlinskega izvora, npr. šentjanževka (*Hypericum perforatum*);
- imunosupresivi, na primer ciklosporin, takrolimus, everolimus in sirolimus, ki se uporabljajo po presaditvi organov;
- srčni glikozidi, na primer digoksin, ki se uporabljajo za zdravljenje blagega do zmernega kongestivnega popuščanja srca in nenormalnega srčnega ritma, ki se imenuje atrijska fibrilacija;
- zdravila proti strjevanju krvi, na primer varfarin, ki se uporabljajo za preprečevanje nastajanja ali rasti krvnih strdkov v krvi in krvnih žilah;
- zdravila za sladkorno bolezen, na primer glimepirid in glipizid, ki se uporabljajo za zniževanje ravnih krvnega sladkorja.

Zdravilo Kalydeco skupaj s hrano in pijačo

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Pomembne informacije o vsebini zdravila Kalydeco

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

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

3. Kako jemati zdravilo Kalydeco

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

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

Priporočila za odmerjanje zdravila Kalydeco so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočila za odmerjanje za bolnike, stare 12 mesecev ali več		
Telesna masa	Odmerek	Skupni dnevni odmerek
7 kg do manj kot 14 kg	ena 50-miligramska vrečica zrn peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	100 mg
14 kg do manj kot 25 kg	ena 75-miligramska vrečica zrn peroralno vsakih 12 ur z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe	150 mg
25 kg ali več	Upoštevajte Navodilo za uporabo tablet Kalydeco.	

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

- Zmerne težave z jetri: odmerek lahko zmanjšamo na eno vrečico enkrat na dan (50 mg za otroke, ki tehtajo manj kot 14 kg, in 75 mg za otroke, ki tehtajo 14 kg do manj kot 25 kg).
- Hude težave z jetri: uporabe ne priporočajo, vendar bo otrokov zdravnik odločil, ali je primerno, da vaš otrok uporablja to zdravilo. V tem primeru je treba odmerek zmanjšati na eno vrečico vsak drugi dan (50 mg za otroke, ki tehtajo manj kot 14 kg, in 75 mg za otroke, ki tehtajo 14 kg do manj kot 25 kg).

Zdravilo Kalydeco je namenjeno za peroralno uporabo.

Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo.

Dajanje zdravila Kalydeco otroku

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

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

- sir, neposneto mleko, mlečni izdelki iz neposnetega mleka, jogurt, čokolada
- meso, mastne ribe
- avokado, humus, izdelki iz soje (tofu)

- oreščki, mastne prehranske palčke ali pijače

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

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

Če ste pozabili otroku dati zdravilo Kalydeco

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

Če ste otroku prenehali dajati zdravilo Kalydeco

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

4. Možni neželeni učinki

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

Med resnimi neželenimi učinki so bolečine v želodcu (trebuhu) in zvišani jetrni encimi v krvi. Če otrok dobi kaj od tega, se takoj posvetujte z otrokovim zdravnikom.

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

- okužba zgornjih dihal (prehlad), vključno z vnetim žrelom in zamašenim nosom
- glavobol
- omotica
- driska
- izpuščaj
- sprememba vrste bakterij v sluzi

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

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

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

- zamašitev ušes
- vnetje dojk
- zvečanje dojke
- spremembe prsne bradavice ali bolečina v njej

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

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

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov pri svojem otroku, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem

navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kalydeco

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Po pripravi mešanice je mešanica stabilna eno uro.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kalydeco

- Kalydeco 50 mg zrnca v vrečici: učinkovina je ivakaftor. Ena vrečica vsebuje 50 mg ivakaftorja.
- Kalydeco 75 mg zrnca v vrečici: učinkovina je ivakaftor. Ena vrečica vsebuje 75 mg ivakaftorja.
- Druge sestavine zdravila so: koloidni silicijev dioksid, premrežen natrijev karmelozat, hipromeloza acetat sukcinat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, manitol, sukraloza in natrijev lavrilsulfat (E487).

Glejte konec poglavja 2 – Pomembne informacije o vsebini zdravila Kalydeco.

Izgled zdravila Kalydeco in vsebina pakiranja

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

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

Zrnca so na voljo v vrečicah.

- Velikost pakiranja je 56 vrečic (pakiranje vsebuje 4 posamezne zloženske s po 14 vrečic na zloženko).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Velika Britanija

Tel.: +44 (0) 1923 437672

Izdelovalec:

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Velika Britanija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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