

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kalydесо 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ивакафтор (ivacaftor).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 167,2 mg лактоза (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлосини, филмирани таблетки с формата на капсула, с отпечатано „V 150” с черно мастило от едната страна и без надпис от другата страна (16,5 mm x 8,4 mm таблетка с модифицирана форма).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Таблетките Kalydесо са показани за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години и с тегло 25 kg или повече с кистозна фиброза (КФ), които имат *R117H CFTR* мутация или една от следните водещи до каналопатии мутации (клас III) на *CFTR* гена: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* или *S549R* (вж. точки 4.4 и 5.1).

Таблетките Kalydесо също са показани в комбинирана схема с тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg таблетки за лечението на възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с кистозна фиброза (КФ), които са хомозиготни за мутацията *F508del* или които са хетерозиготни за мутацията *F508del*, и имат една от следните мутации в *CFTR* гена: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* и *3849+10kbC→T*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Kalydесо трябва да се предписва само от лекари с опит в лечението на кистозна фиброза. Ако генотипът на пациента не е известен, преди започване на лечението трябва да се приложи точен и валидиран метод за генотипизиране, за да се потвърди наличието на една показана мутация в *CFTR* гена (вж. точка 4.1). Фазата на поли-Т варианта, идентифициран с *R117H* мутацията, трябва да се определи в съответствие с местните клинични препоръки.

Дозировка

Монотерапия с Kalydесо за възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години и с тегло 25 kg или повече

Препоръчителната доза е една таблетка Kalydесо 150 mg, приемана перорално на всеки 12 часа (300 mg обща дневна доза) с храна, съдържаща мазнини (вж. „Начин на приложение“).

Kalydесо в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор за възрастни и юноши на възраст 12 и повече години

Препоръчителната доза е една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg, приемана сутрин, и една таблетка Kalydесо 150 mg, приемана вечер, приблизително през 12 часа с храна, съдържаща мазнини (вж. „Начин на приложение“).

Пропуснатата доза

Ако бъде пропусната доза в рамките на 6 часа от обичайното време, в което се приема, пациентът трябва да бъде посъветван да я приеме веднага, щом е възможно, и след това да приеме следващата доза по определената схема. Ако са изминали повече от 6 часа от обичайното време, в което се приема дозата, пациентът трябва да бъде посъветван да изчака до следващата доза по схемата.

На пациентите, получаващи Kalydесо в комбинация с тезакафтор/ивакафтор, трябва да се каже да не приемат повече от една доза от всяка от таблетките едновременно.

Съпътстващо приложение на инхибитори на СYP3A

Монотерапия с Kalydесо

Когато се прилага едновременно със силни инхибитори на СYP3A, дозата Kalydесо трябва да се намали до 150 mg два пъти седмично (вж. точки 4.4 и 4.5).

Когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на СYP3A, дозата Kalydесо трябва да се намали до 150 mg веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Kalydесо в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор

Когато се прилага едновременно със силни инхибитори на СYP3A, вечерната доза Kalydесо не трябва да се прилага (вж. точки 4.4 и 4.5). Една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg трябва да се приема два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.

Когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на СYP3A, дозата Kalydесо и тезакафтор/ивакафтор трябва да се коригира в съответствие с препоръките в Таблица 1 (вж. точки 4.4 и 4.5).

Таблица 1: Препоръки за прилагане при едновременна употреба с умерени инхибитори на СYP3A

| | Ден 1 | Ден 2 | Ден 3 | Ден 4* |
|----------------------------------------------|-------|-------|-------|--------|
| Сутрешна доза | | | | |
| Таблетка тезакафтор 100 mg/ ивакафтор 150 mg | ✓ | - | ✓ | - |
| Таблетка ивакафтор 150 mg | - | ✓ | - | ✓ |
| Вечерна доза | | | | |
| Таблетка ивакафтор 150 mg | - | - | - | - |

* Продължете да прилагате таблетки тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg или таблетка ивакафтор 150 mg през ден.

Специални популации

Старческа възраст

Наличните данни за пациенти в старческа възраст, лекувани с ивакафтор (прилаган като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор), са много ограничени. Не се счита за необходимо коригиране на дозата, освен при наличие на умерено чернодробно

увреждане. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък или равен на 30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2.)

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). При пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) дозата трябва да бъде понижена (вж. Таблица 2). Липсва опит от употребата на Kalydесо като монотерапия или в комбинация с тезакафтор/ивакафтор при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Затова употребата му не се препоръчва, освен ако ползите не превишават рисковете (вж. Таблица 2 и точки 4.4 и 5.2).

Таблица 2: Препоръки за прилагане при пациенти с чернодробно увреждане при монотерапия с Kalydесо и в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор

| | Монотерапия с Kalydесо | Kalydесо в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Леко (клас А по Child-Pugh) | Без корекция на дозата | Без корекция на дозата |
| Умерено (клас В по Child-Pugh) | Една таблетка ивакафтор 150 mg веднъж дневно | Една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно |
| Тежко (клас С по Child-Pugh) | Начална доза: Една таблетка ивакафтор 150 mg през ден. Интервалите на прилагане трябва да бъдат променени в съответствие с клиничния отговор и поносимостта. | Начална доза: Една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно. Интервалите на прилагане трябва да бъдат променени в съответствие с клиничния отговор и поносимостта. |

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на монотерапията с Kalydесо при пациенти под 6-месечна възраст не са установени. Липсват данни.

Подходяща доза за деца под 6-годишна възраст и с тегло под 25 kg не може да бъде постигната с Kalydесо таблетки.

Наличните данни са ограничени при пациенти под 6-годишна възраст с *R117H* мутация на *CFTR* гена. Наличните данни при пациенти на възраст 6 и повече години са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2.

Безопасността и ефикасността на Kalydесо в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор при деца на възраст под 12 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетките цели. Таблетките не трябва да се дъвчат, раздробяват или разчупват преди поглъщане.

Таблетките Kalydесо трябва да се приемат с храна, съдържаща мазнини.

По време на лечението трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут или севилски портокали (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Само пациентите с КФ, които имат *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* водеща до каналопатия (клас III), *G970R* или *R117H* мутация в най-малко един алел на *CFTR* гена, са включени в проучвания 1, 2, 5 и 6 (вж. точка 5.1).

В проучване 5 са включени четирима пациенти с мутацията *G970R*. При трима от четиримата пациенти промяната в теста за хлорни йони в потта е $<5 \text{ mmol/l}$ и тази група не показва клинично значимо подобрене на ФЕО₁ след 8 седмици лечение. Невъзможно е да се установи клиничната ефикасност при пациенти с мутацията *G970R* на *CFTR* гена (вж. точка 5.1).

Резултатите за ефикасност от проучване фаза 2 при пациенти с КФ, които са хомозиготни за *F508del* мутацията на *CFTR* гена, не показват статистически значима разлика във ФЕО₁ след 16 седмици лечение с ивакафтор в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). Затова не се препоръчва употребата на монотерапия с Kalydесо при тези пациенти.

По-малко данни за положителен ефект на ивакафтор са налични за пациенти с *R117H-7T* мутация, асоциирана с не толкова тежко заболяване в проучване 6 (вж. точка 5.1).

Kalydесо в комбинация с тезакафтор/ивакафтор не трябва да се предписва на пациенти с КФ, които са хетерозиготни за мутацията *F508del* и имат втора мутация *CFTR*, която не е посочена в точка 4.1.

Ефект върху чернодробните функционални показатели

Умерено повишение на трансминазите (аланин трансминазата [alanine transaminase - ALT] или аспартат трансминазата [aspartate transaminase - AST]) е често срещано при лица с КФ. При някои пациенти, лекувани с монотерапия с ивакафтор и с комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор, се наблюдават повишения на трансминазите. Затова за всички пациенти се препоръчват чернодробни функционални тестове преди започване на ивакафтор, на всеки 3 месеца през първата година на лечение и ежегодно след това. За всички пациенти с анамнеза за повишения на трансминазите трябва да се помисли за по-често проследяване на чернодробните функционални показатели. В случай на значителни повишения на трансминазите (напр. пациенти с ALT или AST >5 x горната граница на нормата (*upper limit of normal* – ULN), или ALT или AST >3 x ULN с билирубин >2 x ULN) приложението трябва да бъде прекъснато и внимателно да се проследят лабораторните изследвания, докато отклоненията се нормализират. След изчезване на повишенията на трансминазите трябва да се обмислят ползите и рисковете от възобновяване на лечението (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва употреба на ивакафтор или като монотерапия, или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор при пациенти с тежко чернодробно увреждане, освен ако не се очаква ползите да надвишават рисковете (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Повишено внимание се препоръчва при употребата на ивакафтор или като монотерапия, или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти след органна трансплантация

Ивакафтор или като монотерапия, или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор не е проучван при пациенти с КФ, които са претърпели органна трансплантация. Затова не се препоръчва употреба при трансплантирани пациенти. Вижте точка 4.5 за взаимодействия с циклоспорин или такролимус.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Индуктори на CYP3A

Експозицията на ивакафтор може да се намали при съпътстващо приложение с индуктори на CYP3A, което потенциално води до загуба на ефикасност на ивакафтор. Затова не се препоръчва едновременно приложение на Kalydexo (монотерапия или в комбинация с тезакафтор/ивакафтор) със силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Инхибитори на CYP3A

Дозата Kalydexo (монотерапия или в комбинация с тезакафтор/ивакафтор) трябва да се коригира, когато се прилага едновременно със силни или умерени инхибитори на CYP3A (вж. точки 4.2 и 4.5).

Катаракти

Случаи на невродено помътняване на лещите без въздействие върху зрението се съобщават при педиатрични пациенти, лекувани с ивакафтор или като монотерапия, или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор. Въпреки че в някои случаи са налични други рискови фактори (като употреба на кортикостероиди и излагане на радиация), не може да се изключи възможен риск, приписван на лечението. При педиатрични пациенти, започващи лечение с ивакафтор или като монотерапия, или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор, се препоръчват офталмологични прегледи на изходно ниво и за проследяване (вж. точка 5.3).

Съдържание на лактоза

Kalydexo съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ивакафтор е субстрат на CYP3A4 и CYP3A5. Той е слаб инхибитор на CYP3A и P-gp и потенциален инхибитор на CYP2C9. *In vitro* проучванията показват, че ивакафтор не е субстрат на P-gp.

Лекарствени продукти, повлияващи фармакокинетиката на ивакафтор

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на ивакафтор с рифампицин, силен индуктор на CYP3A, понижава експозицията на ивакафтор (AUC) с 89% и понижава хидроксиметил ивакафтор (M1) в по-малка степен, отколкото ивакафтор. Не се препоръчва едновременно приложение на Kalydесо (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор) със силни индуктори на CYP3A като рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва корекция на дозата, когато Kalydесо (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор) се използва с умерени или слаби индуктори на CYP3A.

Инхибитори на CYP3A

Ивакафтор е чувствителен субстрат на CYP3A. Едновременното приложение с кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A, повишава 8,5 пъти експозицията на ивакафтор (измерена като площ под кривата [AUC]) и повишава M1 в по-малка степен, отколкото ивакафтор. Препоръчва се намаляване на дозата Kalydесо (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор) при едновременно приложение със силни инхибитори на CYP3A като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Едновременното приложение с флуконазол, умерено силен инхибитор на CYP3A, повишава експозицията на ивакафтор 3 пъти и повишава M1 в по-малка степен, отколкото ивакафтор. Препоръчва се намаляване на дозата Kalydесо (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор) при пациенти, приемащи едновременно умерено силни инхибитори на CYP3A като флуконазол и еритромицин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Едновременното приложение на ивакафтор със сок от грейпфрут, който съдържа една или повече съставки, които умерено инхибират CYP3A, може да повиши експозицията на ивакафтор. По време на лечението с Kalydесо (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор) трябва да се избягват храните или напитките, съдържащи грейпфрут или севилски портокали (вж. точка 4.2).

Ципрофлоксацин

Едновременното приложение на ципрофлоксацин с ивакафтор не повлиява експозицията на ивакафтор. Не се налага коригиране на дозата, когато Kalydесо (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор) се прилага едновременно с ципрофлоксацин.

Лекарствени продукти, които се повлияват от ивакафтор

Приложението на ивакафтор може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, чувствителни субстрати на CYP2C9 и/или P-gp, и/или CYP3A, което може да повиши или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции.

Субстрати на CYP2C9

Ивакафтор може да инхибира CYP2C9. Затова се препоръчва наблюдение на международното нормализирано съотношение (*international normalised ratio* – INR) по време на едновременното приложение на варфарин с Kalydесо (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор). Другите лекарствени продукти, чиято експозиция може да се повиши, включват глимепирид и глипизид. Тези лекарствени продукти трябва да се прилагат с повишено внимание.

Дигоксин и други субстрати на P-gp

Едновременното приложение с дигоксин, чувствителен субстрат на P-gp, повишава експозицията на дигоксин 1,3 пъти, което съответства на слабо инхибиране на P-gp от ивакафтор. Приложението на Kalydeco (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор) може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, чувствителни субстрати на P-gp, което може да повиши или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Когато се прилага едновременно с дигоксин или други субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс, като например циклоспорин, еверолимус, сиролимус или такролимус, трябва да се подхожда предпазливо и да се извършва нужното наблюдение.

Субстрати на CYP3A

Едновременното приложение с (перорален) мидазолам, който е чувствителен субстрат на CYP3A, повишава експозицията на мидазолам 1,5 пъти, което съответства на слабо инхибиране на CYP3A от ивакафтор. Не се налага корекция на дозата на субстрати на CYP3A като мидазолам, алпразолам, диазепам или триазолам, когато те се прилагат едновременно с ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор).

Хормонални контрацептиви

Ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор) е проучван с естроген/прогестерон перорални контрацептиви и е доказано, че няма значим ефект върху експозицията на пероралния контрацептив. Затова не се налага корекция на дозата на пероралните контрацептиви.

Потенциал на ивакафтор да взаимодейства с транспортери

In vitro проучванията показват, че ивакафтор не е субстрат за OATP1B1 или OATP1B3. Ивакафтор и неговите метаболити са субстрати на BCRP *in vitro*. Поради неговия висок присъщ пермеабилитет и ниска вероятност да бъде екскретиран интактен, не се очаква едновременното приложение на инхибитори на BCRP да промени експозицията на ивакафтор и M1-IVA, а евентуалните промени в експозицията на M6-IVA не се очаква да бъдат клинично значими.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на ивакафтор при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Kalydeco по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ивакафтор и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на ивакафтор в млякото на лактиращи женски плъхове. Поради тази причина не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Kalydeco, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ивакафтор върху фертилитета при хора. Ивакафтор оказва въздействие върху фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kalydесо повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ивакафтор може да причини замаяност (вж. точка 4.8), ето защо пациентите, получили замаяност, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, докато симптомите не отзвучат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациентите на възраст 6 и повече години, получаващи ивакафтор в сборните 48-седмични, плацебо-контролирани проучвания фаза 3, които възникват с честота с най-малко 3% и до 9% по-голяма, отколкото в рамото на плацебо, са главоболие (23,9%), орофарингеална болка (22,0%), инфекция на горните дихателни пътища (22,0%), назална конгестия (20,2%), коремна болка (15,6%), назофарингит (14,7%), диария (12,8%), замаяност (9,2%), обрив (12,8%) и бактерии в храчките (12,8%). Повишения на трансaminaзите възникват при 12,8% от лекуваните с ивакафтор пациенти спрямо 11,5% от пациентите на плацебо.

При пациентите на възраст от 2 до под 6 години най-честите нежелани реакции са назална конгестия (26,5%), инфекция на горните дихателни пътища (23,5%), повишения на трансaminaзите (14,7%), обрив (11,8%) и бактерии в храчките (11,8%).

Сериозните нежелани реакции при пациентите, които са получавали ивакафтор, включват коремна болка и повишения на трансaminaзите (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 отразява нежеланите реакции, наблюдавани при монотерапия с ивакафтор в клинични изпитвания (плацебо-контролирани и неконтролирани проучвания), при които продължителността на експозицията на ивакафтор варира от 16 седмици до 144 седмици. Допълнителни нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при ивакафтор в комбинация с тезакафтор/ивакафтор, са дадени също в Таблица 3. Честотата на нежеланите реакции е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са подредени по намаляваща сериозност.

Таблица 3: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с монотерапия с ивакафтор или в комбинация с тезакафтор

| Системо-органен клас | Нежелани реакции | Честота |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------------|
| Инфекции и инфестации | Инфекция на горните дихателни пътища | много чести |
| | Назофарингит | много чести |
| | Ринит | чести |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | много чести |
| | Замаяност | много чести |

| Системо-органен клас | Нежелани реакции | Честота |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| Нарушения на ухото и лабиринта | Болка в ухото | чести |
| | Ушен дискомфорт | чести |
| | Тинитус | чести |
| | Хиперемия на тъпанчевата мембрана | чести |
| | Вестибуларно нарушение | чести |
| | Конгестия на ухото | нечести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Орофарингеална болка | много чести |
| | Назална конгестия | много чести |
| | Конгестия на синусите | чести |
| | Фарингеален еритем | чести |
| Стомашно-чревни нарушения | Коремна болка | много чести |
| | Диария | много чести |
| | Гадене* | чести |
| Хепатобилиарни нарушения | Повишения на трансаминазите | много чести |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив | много чести |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Образуване в гърдата | чести |
| | Възпаление на гърдата | нечести |
| | Гинекомастия | нечести |
| | Нарушение на гръдното зърно | нечести |
| | Болка в гръдното зърно | нечести |
| Изследвания | Бактерии в храчките | много чести |

* Нежелана реакция и честота, съобщени само при клинични проучвания с ивакафтор в комбинация с тезакафтор/ивакафтор.

Описание на избрани нежелани реакции

Хепатобилиарни нарушения

Повишения на трансаминазите

По време на 48-седмичните плацебо-контролирани проучвания 1 и 2 на монотерапия с ивакафтор при пациенти на възраст 6 и повече години честотата на максимални стойности на трансаминазите (ALT или AST) > 8, > 5 или > 3 x ULN е съответно 3,7%; 3,7% и 8,3% при пациентите, лекувани с ивакафтор, и 1,0%; 1,9% и 8,7% при пациентите, лекувани с плацебо. Двама пациенти, един на плацебо и един на ивакафтор, прекратяват окончателно лечението поради повишени трансаминази, всеки > 8 x ULN. Нито един от лекуваните с ивакафтор пациенти не е получил повишение на трансаминазите > 3 x ULN, асоциирано с повишен общ билирубин > 1,5 x ULN. При пациентите, лекувани с ивакафтор, повечето повишения на трансаминазите до 5 x ULN отшумяват без прекъсване на лечението. Приложението на ивакафтор е прекъснато при повечето пациенти с повишения на трансаминазите > 5 x ULN. Във всички случаи, където приложението е прекъснато поради повишени трансаминази и впоследствие е подновено, приложението на ивакафтор е могло да бъде подновено успешно (вж. точка 4.4).

По време на плацебо-контролирани проучвания фаза 3 (до 24 седмици) на ивакафтор в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор честотата на максимални стойности на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 или >3 x ULN е подобна при тезакафтор/ивакафтор в комбинация с ивакафтор и лекуваните с плацебо пациенти; 0,2%; 1,0% и 3,4% при пациентите, лекувани с тезакафтор/ивакафтор в комбинация с ивакафтор, и 0,4%; 1,0% и 3,4% при лекуваните с плацебо пациенти. Един пациент (0,2%) на терапия и 2 пациенти (0,4%) на

плацебо спират окончателно лечението поради повишени трансаминази. Нито един пациент, лекуван с тезакафтор/ивакафтор, не прекъсва лечението поради повишени трансаминази.

Педиатрична популация

Данните за безопасност при монотерапия с ивакафтор са оценени при 11 пациенти от 6- до под 12-месечна възраст, 19 пациенти от 12- до под 24-месечна възраст, 34 пациенти между 2- и под 6-годишна възраст, 61 пациенти между 6- и под 12-годишна възраст и 94 пациенти между 12- и под 18-годишна възраст. Данните за безопасност за ивакафтор в комбинация с тезакафтор/ивакафтор са оценени при 98 пациенти на възраст от 12 до под 18 години.

Профилът на безопасност в общи линии е сходен при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече месеца и при възрастни пациенти.

По време на 24-седмичното открито клинично проучване фаза 3 на монотерапия с ивакафтор при 34 пациенти на възраст от 2 до под 6 години (проучване 7) честотата на пациентите с повишения на трансаминазите (ALT или AST) > 3 x ULN е 14,7% (5/34). Всичките 5 пациенти имат максимални нива на ALT или AST > 8 x ULN, които се връщат към изходните нива след прекъсване на приложението на ивакафтор гранули. Ивакафтор е прекратен окончателно при един пациент. При деца на възраст от 6 до под 12 години честотата на пациентите с повишения на трансаминазите (ALT или AST) > 3 x ULN е 15,0% (6/40) при пациентите, лекувани с ивакафтор, и 14,6% (6/41) при пациентите, получаващи плацебо. Един пациент, лекуван с ивакафтор (2,5%) в тази възрастова група, е имал повишение на ALT и AST > 8 x ULN. Пиковите повишения на чернодробните функционални показатели (ALT или AST) в общи линии са по-високи при педиатричните пациенти, отколкото при по-възрастните пациенти. В почти всички случаи, в които приложението е прекъснато поради повишени трансаминази и впоследствие подновено, приложението на ивакафтор е могло да бъде подновено успешно (вж. точка 4.4). Наблюдавани са случаи, показващи повторно повишаване на трансаминазите при подновяване на лечението.

По време на 24-седмичното открито клинично проучване фаза 3 на ивакафтор при пациенти на възраст под 24 месеца (проучване 8) честотата на пациентите с повишения на трансаминазите (ALT или AST) > 3, > 5 и > 8 x ULN в кохортата пациенти от 12- до под 24-месечна възраст е съответно 27,8% (5/18); 11,1% (2/18) и 11,1% (2/18). В кохортата пациенти от 6- до под 12-месечна възраст един пациент (9,1%) има повишена ALT от > 3 до > 5 x ULN. Няма пациенти с повишения на общия билирубин или които да са прекъснали лечението с ивакафтор поради повишаване на трансаминазите в никоя от кохортите. Двамата пациенти с повишения на ALT или AST > 8 x ULN прекъсват лечението и впоследствие подновяват успешно ивакафтор (вж. точка 4.4 за овладяване на повишените трансаминази).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма наличен специален антидот за предозирането с ивакафтор. Лечението на предозирането се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели, чернодробните функционални показатели и проследяване на клиничното състояние на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система,
АТС код: R07AX02

Механизъм на действие

Ивакафтор е потенциатор на CFTR белтъка, т.е. *in vitro* ивакафтор повишава пропускливостта на CFTR канала, за да се увеличи транспортът на хлорните йони при специфичните мутации, водещи до каналопатии (както са изброени в точка 4.1), характеризиращи се с намалена вероятност за отваряне на канала в сравнение с нормалния CFTR. Ивакафтор потенцира също вероятността за отваряне на R117H-CFTR, който има както малка вероятност за отваряне на канала, така и намалена амплитуда на потока в канала (проводимост). Мутацията G970R причинява сплайсинг дефект, водещ до наличие на малко количество CFTR белтък на клетъчната повърхност или липсата му, което може да обясни резултатите, наблюдавани при лица с тази мутация в проучване 5 (вж. „Фармакодинамични ефекти“ и данните в „Клинична ефикасност“).

In vitro отговорите, наблюдавани при експерименти от вида „patch clamp“ с един канал с използване на мембранни пачове от клетки на гризачи, експресиращи мутантни CFTR форми, не съответстват непременно на фармакодинамичния отговор *in vivo* (напр. хлорни йони в потта) или на клиничната полза. Точният механизъм, който позволява на ивакафтор да потенцира активността на отваряне на нормални и някои мутантни CFTR форми в тази система, не е напълно обяснен.

Фармакодинамични ефекти

Монотерапия с ивакафтор

В проучвания 1 и 2 при пациенти с G551D мутация в един алел на CFTR гена ивакафтор води до бързи (15 дни), съществени (средната промяна на хлорните йони в потта от изходно ниво до седмица 24 е съответно -48 mmol/l [95% ДИ -51; -45] и -54 mmol/l [95% ДИ -62; -47]) и трайни (в продължение на 48 седмици) понижения на концентрацията на хлорните йони в потта.

В проучване 5, част 1, при пациенти, които имат не-G551D водеща до каналопатия мутация на CFTR гена, лечението с ивакафтор води до бърза (15 дни) и съществена средна промяна от изходно ниво на хлорните йони в потта от -49 mmol/l (95% ДИ -57; -41) за 8 седмици лечение. При пациенти с G970R-CFTR мутацията обаче средната (SD) абсолютна промяна на хлорните йони в потта на седмица 8 е -6,25 (6,55) mmol/l. В част 2 на проучването се наблюдават подобни резултати като в част 1. При визитата за проследяване на 4-тата седмица (4 седмици след приключване на приложението на ивакафтор) средните стойности на хлорни йони в потта за всяка група клонят към нивата от преди лечението.

В проучване 6 при пациенти на възраст 6 или повече години с КФ, които имат R117H мутация на CFTR гена, разликата между лечението в средната промяна на хлорните йони в потта от изходно ниво за 24-те седмици на лечението е -24 mmol/l (95% ДИ -28; -20). В подгрупов анализ по възраст разликата между лечението е -21,87 mmol/l (95% ДИ: -26,46; -17,28) при пациенти на възраст 18 или повече години и -27,63 mmol/l (95% ДИ: -37,16; -18,10) при пациенти на възраст 6-11 години. Двама пациенти на възраст 12 до 17 години са включени в това проучване.

Ивакафтор в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор

При пациенти, хомозиготни за мутацията *F508del*, разликата между лечението с ивакафтор в комбинация с тезакафтор/ивакафтор и с плацебо в средната абсолютна промяна от изходно ниво на хлорните йони в потта до седмица 24 е $-10,1$ mmol/l (95% ДИ: $-11,4$; $-8,8$).

При пациенти, хетерозиготни за мутацията *F508del*, и втора мутация, асоциирана с остатъчна активност на CFTR, разликата между лечението в средната абсолютна промяна от изходно ниво на хлорните йони в потта до седмица 8 е $-9,5$ mmol/l (95% ДИ: $-11,7$; $-7,3$) между ивакафтор в комбинация с тезакафтор/ивакафтор и плацебо и $-4,5$ mmol/l (95% ДИ: $-6,7$; $-2,3$) между ивакафтор и плацебо.

Клинична ефикасност и безопасност

Монотерапия с Kalydeco

Проучване 1 и 2: проучвания при пациенти с КФ с *G551D* мутации, водещи до каналопатии

Ефикасността на Kalydeco е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания фаза 3 на клинично стабилни пациенти с КФ, които са имали *G551D* мутация на *CFTR* гена най-малко в 1 алел и $\text{ФЕО}_1 \geq 40\%$ от прогнозираното.

Пациентите и в двете проучвания са рандомизирани 1:1 да получават или 150 mg ивакафтор, или плацебо на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини, в продължение на 48 седмици в допълнение към предписаната им терапия за КФ (напр. тобрамицин, дорназа алфа). Не е разрешена употребата на хипертоничен разтвор на натриев хлорид за инхалация.

Проучване 1 оценява 161 пациенти на възраст 12 и повече години; 122 (75,8%) пациенти имат *F508del* мутацията във втория алел. В началото на проучването пациентите в групата на плацебо използват някои лекарствени продукти с по-висока честота, отколкото групата на ивакафтор. Тези лекарства включват дорназа алфа (73,1% спрямо 65,1%), салбутамол (53,8% спрямо 42,2%), тобрамицин (44,9% спрямо 33,7%) и салметерол/флутиказон (41,0% спрямо 27,7%). На изходното ниво средният прогнозиран ФЕО_1 е 63,6% (диапазон: 31,6% до 98,2%), а средната възраст е 26 години (диапазон: 12 до 53 години).

Проучване 2 оценява 52 пациенти на възраст от 6 до 11 години при скрининга. Средното (SD) телесно тегло е 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) пациенти имат *F508del* мутацията във втория алел. На изходното ниво средният прогнозиран ФЕО_1 е 84,2% (диапазон: 44,0% до 133,8%), а средната възраст е 9 години (диапазон: 6 до 12 години); 8 (30,8%) пациенти в групата на плацебо и 4 (15,4%) пациенти в групата на ивакафтор имат ФЕО_1 по-малко от 70% от прогнозираното на изходно ниво.

Първичната крайна точка за ефикасност при двете проучвания е средната абсолютна промяна спрямо изходното ниво в процента на прогнозирания ФЕО_1 за 24 седмици лечение.

Разликата между лечението с ивакафтор и с плацебо по отношение на средната абсолютна промяна (95% ДИ) в процента на прогнозирания ФЕО_1 от изходно ниво до седмица 24 е 10,6 процентни точки (8,6; 12,6) при проучване 1 и 12,5 процентни точки (6,6; 18,3) при проучване 2. Разликата между лечението с ивакафтор и с плацебо по отношение на средната относителна промяна (95% ДИ) в процента на прогнозирания ФЕО_1 от изходно ниво до седмица 24 е 17,1% (13,9; 20,2) при проучване 1 и 15,8% (8,4; 23,2) при проучване 2. Средната промяна на ФЕО_1 от изходно ниво до седмица 24 (l) е 0,37 l в групата на ивакафтор и 0,01 l в групата на плацебо при проучване 1 и 0,30 l в групата на ивакафтор и 0,07 l в групата на плацебо при проучване 2. И при двете проучвания подобрението на ФЕО_1 е с бързо начало (ден 15) и се поддържа в продължение на 48 седмици.

Разликата в лечението между ивакафтор и плацебо за средната абсолютна промяна (95% ДИ) на процента на прогнозирания ФЕО₁ от изходно ниво до седмица 24 при пациенти на възраст от 12 до 17 години в проучване 1 е 11,9 процентни точки (5,9; 17,9). Разликата в лечението между ивакафтор и плацебо за средната абсолютна промяна (95% ДИ) на процента на прогнозирания ФЕО₁ от изходно ниво до седмица 24 при пациенти с прогнозирано на изходно ниво ФЕО₁ по-голямо от 90% в проучване 2 е 6,9 процентни точки (-3,8; 17,6).

Резултатите за клинично значимите вторични крайни точки са дадени в Таблица 4.

Таблица 4: Ефект на ивакафтор върху други крайни точки за ефикасност в проучванията 1 и 2

| Крайна точка | Проучване 1 | | Проучване 2 | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|----------------------------------------------|------------|
| | Разлика в лечението ^a (95% ДИ) | P стойност | Разлика в лечението ^a (95% ДИ) | P стойност |
| Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в скората на респираторния домейн на CFQ-R^b (точки)^b | | | | |
| До седмица 24 | 8,1 (4,7; 11,4) | <0,0001 | 6,1 (-1,4; 13,5) | 0,1092 |
| До седмица 48 | 8,6 (5,3; 11,9) | <0,0001 | 5,1 (-1,6; 11,8) | 0,1354 |
| Относителен риск за пулмонална екзацербация | | | | |
| До седмица 24 | 0,40 ^г | 0,0016 | НА | НА |
| До седмица 48 | 0,46 ^г | 0,0012 | НА | НА |
| Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в телесното тегло (kg) | | | | |
| На седмица 24 | 2,8 (1,8; 3,7) | <0,0001 | 1,9 (0,9; 2,9) | 0,0004 |
| На седмица 48 | 2,7 (1,3 4,1) | 0,0001 | 2,8 (1,3; 4,2) | 0,0002 |
| Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в ВМІ (kg/m²) | | | | |
| На седмица 24 | 0,94 (0,62; 1,26) | <0,0001 | 0,81 (0,34; 1,28) | 0,0008 |
| На седмица 48 | 0,93 (0,48; 1,38) | <0,0001 | 1,09 (0,51; 1,67) | 0,0003 |
| Средна промяна спрямо изходното ниво в z-скорове | | | | |
| Тегло-за-възрастта z-скор на седмица 48 ^д | 0,33 (0,04; 0,62) | 0,0260 | 0,39 (0,24; 0,53) | <0,0001 |
| ВМІ за-възрастта z- скор на седмица 48 ^д | 0,33 (0,002; 0,65) | 0,0490 | 0,45 (0,26; 0,65) | <0,0001 |

ДИ: доверителен интервал; НА: не е анализирано поради ниската честота на събитията

^a Разлика в лечението = ефект на ивакафтор – ефект на плацебо

^b CFQ-R: Въпросник за кистозна фиброза – актуализиран (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) е специфичен за заболяването, начин за измерване на качеството на живот във връзка със здравето при КФ.

^b Данните от проучване 1 са събрани от CFQ-R за възрастни/юноши и CFQ-R за деца на възраст от 12 до 13 години; Данните от проучване 2 са получени от CFQ-R за деца от 6- до 11-годишна възраст.

^г Коефициент на риска за времето до първата пулмонална екзацербация

^д При лица под 20-годишна възраст (CDC таблици на растежа)

Проучване 5: проучване при пациенти с КФ с не-G551D водещи до каналопатии мутации

Проучване 5 е фаза 3, в две части, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, кръстосано проучване (част 1), последвано от 16-седмичен период на открито разширено проучване (част 2) за оценка на ефикасността и безопасността на ивакафтор при пациенти с КФ на възраст 6 и повече години, които имат G970R или не-G551D водеща до каналопатия мутация на CFTR гена (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P или G1349D).

В част 1 пациентите са рандомизирани 1:1 да получават или 150 mg ивакафтор, или плацебо на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини, в продължение на 8 седмици в допълнение към тяхната предписана терапия за КФ и преминават на другото лечение за вторите 8 седмици след период на очистване от 4 до 8 седмици. Използването на хипертоничен солен разтвор за инхалиране не е разрешено. В част 2 всички пациенти получават ивакафтор, както е показано в част 1, за още 16 седмици. Продължителността на непрекъснатото лечение с ивакафтор е 24 седмици за пациентите, рандомизирани в част 1 на последователност на лечението плацебо/ивакафтор, и 16 седмици за пациентите, рандомизирани в част 1 на последователност на лечението ивакафтор/плацебо.

Включени са 39 пациенти (средна възраст 23 години) с прогнозиран ФЕО₁ на изходно ниво $\geq 40\%$ (среден прогнозиран ФЕО₁ 78% [диапазон: 43% до 119%]). Шестдесет и два процента (24/39) от тях са носители на мутацията *F508del-CFTR* във втория алел. Общо 36 пациенти продължават в част 2 (18 на всяка последователност на лечението).

В част 1 на проучване 5 средният процент на прогнозирания ФЕО₁ на изходно ниво при пациентите, лекувани с плацебо, е 79,3%, а за пациентите, лекувани с ивакафтор, тази стойност е 76,4%. Средната обща стойност след изходното ниво е съответно 76,0% и 83,7%. Средната абсолютна промяна от изходно ниво до седмица 8 на процента на прогнозирания ФЕО₁ (първична крайна точка за ефикасност) е 7,5% в периода на ивакафтор и -3,2% в периода на плацебо. Наблюдаваната разлика в лечението (95% ДИ) между ивакафтор и плацебо е 10,7% (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Ефектът на ивакафтор при общата популация от проучване 5 (включително вторичните крайни точки абсолютна промяна в ВМІ [индекс на телесната маса] на 8 -та седмица от лечението и абсолютната промяна в скор на респираторния домейн на CFQ-R през 8 -те седмици на лечение) и по индивидуална мутация (абсолютна промяна на хлорните йони в потта и в процента на прогнозирания ФЕО₁ на седмица 8) е показан в Таблица 5. Въз основа на клиничните (процент на прогнозирания ФЕО₁) и фармакодинамичните (хлорните йони в потта) отговори на ивакафтор не е възможно да се установи ефикасността при пациенти с *G970R* мутацията.

Таблица 5: Ефект на ивакафтор върху променливите за ефикасност в общата популация и за специфични *CFTR* мутации

| Абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО ₁ | ВМІ (kg/m ²) | Скор на респираторния домейн на CFQ-R (точки) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|
| През седмица 8 | На седмица 8 | През седмица 8 |
| Всички пациенти (N=39) | | |
| Резултати, показани като средна (95% ДИ) промяна от изходно ниво за пациентите, лекувани с ивакафтор, спрямо лекуваните с плацебо: | | |
| 10,7 (7,3; 14,1) | 0,66 (0,34; 0,99) | 9,6 (4,5; 14,7) |

| Пациенти, групирани според вида мутация (n) | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Резултати, показани като средна (минимум, максимум) промяна от изходно ниво за пациентите, лекувани с ивакафтор, на седмица 8*: | | |
| Мутация (n) | Абсолютна промяна на хлорните йони в потта (mmol/l) | Абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО₁ (процентни точки) |
| | На седмица 8 | На седмица 8 |
| <i>G1244E</i> (5) | -55 (-75; -34) | 8 (-1; 18) |
| <i>G1349D</i> (2) | -80 (-82; -79) | 20 (3; 36) |
| <i>G178R</i> (5) | -53 (-65; -35) | 8 (-1; 18) |
| <i>G551S</i> (2) | -68 [†] | 3 [†] |
| <i>G970R</i> [□] (4) | -6 (-16; -2) | 3 (-1; 5) |
| <i>S1251N</i> (8) | -54 (-84; -7) | 9 (-20; 21) |
| <i>S1255P</i> (2) | -78 (-82; -74) | 3 (-1; 8) |
| <i>S549N</i> (6) | -74 (-93; -53) | 11 (-2; 20) |
| <i>S549R</i> (4) | -61 ^{††} (-71; -54) | 5 (-3; 13) |

* Статистическо тестване не е извършено поради малкия брой индивидуални мутации.

[†] Отражава резултатите от един пациент с мутацията *G551S* с данни от времевата точка на 8-та седмица.

^{††} n=3 за анализа на абсолютната промяна на хлорните йони в потта.

[#] Причинява сплайсинг дефект, водещ до наличие на малко количество CFTR белтък на клетъчната повърхност или липсата му.

В част 2 от проучване 5 средната (SD) абсолютна промяна на процента на прогнозирания ФЕО₁ след 16 седмици (пациенти, рандомизирани на последователността на лечението ивакафтор/плацебо в част 1) на непрекъснато лечение с ивакафтор е 10,4% (13,2%). При визитата за проследяване 4 седмици след приключване на приложението на ивакафтор средната (SD) абсолютна промяна на процента на прогнозирания ФЕО₁ в част 2, седмица 16, е -5,9% (9,4%). За пациентите, рандомизирани на последователността на лечението плацебо/ивакафтор в част 1, има допълнителна средна (SD) промяна от 3,3% (9,3%) на процента на прогнозирания ФЕО₁ след 16 допълнителни седмици лечение с ивакафтор. При визитата за проследяване 4 седмици след приключване на приложението на ивакафтор средната (SD) абсолютна промяна на процента на прогнозирания ФЕО₁ от част 2, седмица 16, е -7,4% (5,5%).

Проучване 3: проучване при пациенти с КФ с *F508del* мутацията на *CFTR* гена

Проучване 3 (част А) е 16-седмично, с рандомизиране 4:1, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване фаза 2 на ивакафтор (150 mg на всеки 12 часа) при 140 пациенти с КФ на възраст 12 и повече години, които са хомозиготни за мутацията *F508del* на *CFTR* гена и са имали ФЕО₁ ≥40% от прогнозирания.

Средната абсолютна промяна от изходно ниво до седмица 16 в процента на прогнозирания ФЕО₁ (първична крайна точка за ефикасност) е 1,5 процентни точки в групата на ивакафтор и -0,2 процентни точки в групата на плацебо. Изчислената разлика в лечението за ивакафтор спрямо плацебо е 1,7 процентни точки (95% ДИ -0,6; 4,1). Тази разлика не е статистически значима ($P = 0,15$).

Проучване 4: открито разширено проучване

В проучване 4 пациенти, които са завършили лечението в проучвания 1 и 2 с плацебо, преминават на ивакафтор, а пациентите на ивакафтор продължават да го получават за най-малко 96 седмици, т.е. продължителността на лечението с ивакафтор е най-малко 96 седмици за пациентите в групата на плацебо/ивакафтор и най-малко 144 седмици за пациентите в групата на ивакафтор/ивакафтор.

Сто четиридесет и четири (144) пациенти от проучване 1 са прехвърлени в проучване 4, 67 в групата на плацебо/ивакафтор и 77 в групата на ивакафтор/ивакафтор. Четиридесет и осем (48)

пациенти от проучване 2 са прехвърлени в проучване 4, 22 в групата на плацебо/ивакафтор и 26 в групата на ивакафтор/ивакафтор.

Таблица 6 показва резултатите от средната (SD) абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО₁ и за двете групи пациенти. За пациентите от групата на плацебо/ивакафтор процентът на прогнозирания ФЕО₁ на изходно ниво е този от проучване 4, а за пациентите от групата на ивакафтор/ивакафтор стойността на изходно ниво е тази от проучвания 1 и 2.

Таблица 6: Ефект на ивакафтор върху процента на прогнозирания ФЕО₁ в проучване 4

| Първоначално проучване и група за лечение | Продължителност на лечението с ивакафтор (седмици) | Абсолютна промяна от изходно ниво в процента на прогнозирания ФЕО ₁ (процентни точки) | |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| | | N | Средно (SD) |
| Проучване 1 | | | |
| Ивакафтор | 48* | 77 | 9,4 (8,3) |
| | 144 | 72 | 9,4 (10,8) |
| Плацебо | 0* | 67 | -1,2 (7,8)† |
| | 96 | 55 | 9,5 (11,2) |
| Проучване 2 | | | |
| Ивакафтор | 48* | 26 | 10,2 (15,7) |
| | 144 | 25 | 10,3 (12,4) |
| Плацебо | 0* | 22 | -0,6 (10,1)† |
| | 96 | 21 | 10,5 (11,5) |

* Лечението се извършва по време на заслепено, контролирано, 48-седмично проучване фаза 3.

† Промяна от изходно ниво на предишното проучване след 48 седмици лечение с плацебо.

Когато средната (SD) абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО₁ бъде сравнена на изходно ниво при проучване 4 за пациентите в групата на ивакафтор/ивакафтор (n=72), които са прехвърлени от проучване 1, средната (SD) абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО₁ е 0,0% (9,05), докато за пациентите в групата на ивакафтор/ивакафтор (n=25), прехвърлени от проучване 2, тази цифра е 0,6% (9,1). Това показва, че пациентите в групата на ивакафтор/ивакафтор запазват подобрението, наблюдавано на седмица 48 от първоначалното проучване (ден 0 до седмица 48), в процента на прогнозирания ФЕО₁ до седмица 144. Няма допълнителни подобрения в проучване 4 (седмица 48 до седмица 144).

За пациентите в групата на плацебо/ивакафтор от проучване 1 честотата на пулмоналните екзацербации на годишна база е по-висока в първоначалното проучване, когато пациентите са на плацебо (1,34 събития/година), отколкото при последващото проучване 4, когато пациентите са прехвърлени на ивакафтор (0,48 събития/година от ден 1 до седмица 48 и 0,67 събития/година от седмица 48 до 96). За пациентите в групата на ивакафтор/ивакафтор от проучване 1 честотата на пулмоналните екзацербации на годишна база е 0,57 събития/година от ден 1 до седмица 48, когато пациентите са на ивакафтор. Когато те са прехвърлени в проучване 4, честотата на пулмоналните екзацербации на годишна база е 0,91 събития/година от ден 1 до седмица 48 и 0,77 събития/година от седмица 48 до 96.

За пациентите, прехвърлени от проучване 2, броят на събитията е като цяло малък.

Проучване 6: проучване при пациенти с КФ с R117H мутация на CFTR гена

В проучване 6 са оценени 69 пациенти на възраст 6 и повече години; 53 (76,8%) пациенти имат мутацията F508del във втория алел. Потвърденият R117H поли-Т вариант е 5T при 38 пациенти

и 7T при 16 пациенти. На изходното ниво средният прогнозиран ФЕО₁ е 73% (диапазон: 32,5% до 105,5%), а средната възраст е 31 години (диапазон: 6 до 68 години). Средната абсолютна промяна от изходно ниво до седмица 24 в процента на прогнозирания ФЕО₁ (първична крайна точка за ефикасност) е 2,57 процентни точки в групата на ивакафтор и 0,46 процентни точки в групата на плацебо. Изчислената разлика в лечението за ивакафтор спрямо плацебо е 2,1 процентни точки (95% ДИ -1,1; 5,4).

Предварително планиран подгрупов анализ е проведен при пациенти на 18 и повече години (26 пациенти на плацебо и 24 на ивакафтор). Лечението с ивакафтор води до средна абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО₁ до седмица 24 с 4,5 процентни точки в групата на ивакафтор спрямо -0,46 процентни точки в групата на плацебо. Изчислената разлика в лечението за ивакафтор спрямо плацебо е 5,0 процентни точки (95% ДИ 1,1; 8,8).

В подгрупов анализ при пациенти с потвърден *R117H-5T* генетичен вариант разликата в средната абсолютна промяна от изходно ниво до седмица 24 в процента на прогнозирания ФЕО₁ между ивакафтор и плацебо е 5,3% (95% ДИ 1,3; 9,3). При пациентите с потвърден *R117H-7T* генетичен вариант разликата в лечението между ивакафтор и плацебо е 0,2% (95% ДИ -8,1; 8,5).

При вторичните променливи за ефикасност не се наблюдават разлики между лечението с ивакафтор спрямо плацебо по отношение на абсолютната промяна от изходно ниво в ВМІ на седмица 24 или времето до първата пулмонална екзацербация. Наблюдавани са разлики между лечението по отношение на абсолютната промяна в скората на респираторния домейн на CFQ-R до седмица 24 (разликата между лечението с ивакафтор спрямо плацебо е 8,4 [95% ДИ 2,2; 14,6] точки) и на средната промяна от изходно ниво на хлорните йони в потта (вж. „Фармакодинамични ефекти“).

Kalydесо в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор

Ефикасността и безопасността на Kalydесо в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор при пациенти с КФ са оценени в две клинични проучвания: едно 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с 504 пациенти на възраст 12 и повече години, които са хомозиготни за мутацията *F508del*; и едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо- и ивакафтор-контролирано, 8-седмично кръстосано проучване с 2 периода и 3 лечения при 244 пациенти на възраст 12 и повече години, които са хетерозиготни за мутацията *F508del* и имат втора мутация, асоциирана с остатъчна активност на *CFTR* гена. Продължава едно открито, ролоувър, 96-седмично проучване, за да се оцени дългосрочната безопасност и ефикасност на комбинираната схема и при двете популации пациенти. Вижте Кратката характеристика на продукта на тезакафтор/ивакафтор за допълнителна информация.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kalydесо в една или повече подгрупи на педиатричната популация с кистозна фиброза (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ивакафтор е сходна при здрави възрастни доброволци и пациенти с КФ.

След пероралното приложение на единична доза от 150 mg на здрави доброволци след хранене средните стойности (\pm SD) за AUC и C_{max} са съответно 10 600 (5260) ng*час/ml и 768 (233) ng/ml. След приложение на всеки 12 часа стационарните плазмени концентрации на ивакафтор се достигат между ден 3 до ден 5, със съотношение на кумулиране от 2,2 до 2,9.

Абсорбция

След многократно перорално приложение на ивакафтор експозицията на ивакафтор обикновено нараства с дозата от 25 mg на всеки 12 часа до 450 mg на всеки 12 часа. Експозицията на ивакафтор нараства приблизително 2,5 до 4 пъти, когато се дава с храна, съдържаща мазнини. AUC на ивакафтор, прилаган в комбинация с тезакафтор, се увеличава приблизително 3 пъти, когато се прилага с храна, съдържаща мазнини. Ивакафтор, прилаган като монотерапия или в комбинация с тезакафтор, трябва да се прилага с храна, съдържаща мазнини. Медианата (диапазона) на t_{max} е приблизително 4,0 (3,0; 6,0) часа след хранене.

Гранулите ивакафтор (2 x 75 mg сашета) имат подобна бионаличност, както и таблетката от 150 mg, когато се дават със съдържаща мазнини храна на здрави възрастни. Средното геометрично съотношение по метода на най-малките квадрати (90% ДИ) за гранулите в сравнение с таблетките е 0,951 (0,839; 1,08) за $AUC_{0-\infty}$ и 0,918 (0,750; 1,12) за C_{max} . Ефектът на храната върху абсорбцията на ивакафтор е сходен за двете лекарствени форми, т.е. таблетки и гранули.

Разпределение

Ивакафтор се свързва приблизително 99% с плазмените белтъци, основно с алфа-1-кисел гликопротеин и албумин. Ивакафтор не се свързва с човешките еритроцити. След перорално приложение на ивакафтор 150 mg на всеки 12 часа в продължение на 7 дни при здрави доброволци след хранене средният ($\pm SD$) привиден обем на разпределение е 353 (122) l.

След перорално приложение на ивакафтор 150 mg на всеки 12 часа в комбинация с тезакафтор 100 mg веднъж дневно при пациенти с КФ след хранене средната стойност ($\pm SD$) на привидния обем на разпределение за ивакафтор е 206 (82,9) l.

Биотрансформация

Ивакафтор се метаболизира в значителна степен при хора. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че ивакафтор се метаболизира основно чрез CYP3A. M1 и M6 са двата основни метаболита на ивакафтор при хора. M1 притежава приблизително една шеста от мощта на ивакафтор и се счита за фармакологично активен. M6 притежава по-малко от една петдесета от мощта на ивакафтор и не се счита за фармакологично активен.

Ефектът на потенциално намалената активност на CYP3A4 при пациенти, носители на варианта CYP3A4*22, върху експозицията на ивакафтор е неизвестен.

Елиминиране

След перорално приложение при здрави доброволци основната част от ивакафтор (87,8%) се елиминира с фецеса след метаболитно преобразуване. На основните метаболити M1 и M6 се пада приблизително 65% от общата елиминирана доза: 22% като M1 и 43% като M6. Има незначителна екскреция с урината на ивакафтор като непроменено изходно вещество. Привидният терминален полуживот е приблизително 12 часа след приложение на единична доза след хранене. Привидният клирънс (CL/F) на ивакафтор е сходен при здрави лица и пациенти с КФ. Средната стойност ($\pm SD$) на CL/F за единична доза 150 mg е 17,3 (8,4) l/час при здрави лица.

След перорално приложение на ивакафтор 150 mg на всеки 12 часа в комбинация с тезакафтор 100 mg веднъж дневно при пациенти с КФ след хранене средната стойност ($\pm SD$) на привидния клирънс за ивакафтор е 15,7 (6,38) l/час. След приложение в стационарно състояние на ивакафтор в комбинация с тезакафтор при пациенти с КФ средният (SD) терминален полуживот на ивакафтор е приблизително 9,3 (1,7) часа.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на ивакафтор обикновено е линейна по отношение на времето или дозата, варираща от 25 mg до 250 mg.

Специални популации

Чернодробно увреждане

След единична доза от 150 mg ивакафтор възрастните пациенти с умерено нарушена чернодробна функция (клас В по Child-Pugh, скор 7 до 9) имат сходна стойност на C_{max} на ивакафтор, (средна стойност [\pm SD] от 735 [331] ng/ml), но приблизително двукратно увеличение на $AUC_{0-\infty}$ на ивакафтор (средна стойност [\pm SD] от 16 800 [6140] ng*час/ml), в сравнение със здрави лица, съответстващи демографски. Симулации за прогнозиране на експозицията в стационарно състояние на ивакафтор показват, че чрез намаляване на дозата от 150 mg на всеки 12 часа на 150 mg веднъж дневно възрастните с умерено чернодробно увреждане биха имали сравними стойности на C_{min} в стационарно състояние с тези, получени с доза от 150 mg на всеки 12 часа при възрастни без чернодробно увреждане. Въз основа на тези резултати се препоръчва изменена схема на монотерапия с Kalydесо за пациентите с умерено чернодробно увреждане (вж. Таблица 2 в точка 4.2).

След многократно прилагане на ивакафтор и тезакафтор в продължение на 10 дни участниците с умерено увредена чернодробна функция (клас В по Child-Pugh, скор 7 до 9) имат 50% повишение на AUC на ивакафтор и приблизително 36% и 10% повишение на AUC и C_{max} съответно за тезакафтор. Въз основа на тези резултати се препоръчва изменена схема за Kalydесо в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор за пациентите с умерено чернодробно увреждане (вж. Таблица 2 в точка 4.2).

Въздействието на тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh, скор 10 до 15) върху фармакокинетиката на ивакафтор като монотерапия или в комбинация с тезакафтор/ивакафтор не е проучено. Величината на повишението на експозицията при тези пациенти е неизвестна, но се очаква да е по-висока, отколкото се наблюдава при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Затова употребата на Kalydесо като монотерапия или в комбинация с тезакафтор/ивакафтор при пациенти с тежко чернодробно увреждане не се препоръчва, освен ако ползите не надвишават рисковете (вж. Таблица 2 в точка 4.2 и точка 4.4).

Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ивакафтор при пациенти с бъбречно увреждане или като монотерапия, или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор. При едно фармакокинетично проучване с монотерапия с ивакафтор при хора има минимално елиминиране на ивакафтор и неговите метаболити в урината (само 6,6% от общата радиоактивност се открива в урината). Има незначителна екскреция с урината на ивакафтор като непроменено изходно вещество (по-малко от 0,01% след единична перорална доза от 500 mg).

Не се препоръчва корекция на дозата при леко и умерено бъбречно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при приложение на ивакафтор или като монотерапия, или в комбинация с тезакафтор на пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък или равен на 30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.4).

Расова принадлежност

Расовата принадлежност няма клинично значим ефект върху ФК на ивакафтор при пациенти от бялата (n=379) и останалите раси (n=29) въз основа на популационен ФК анализ.

Пол

Фармакокинетичните параметри на ивакафтор или като монотерапия, или в комбинация с тезакафтор са подобни при мъжете и при жените.

Старческа възраст

Клиничните проучвания на монотерапия с ивакафтор не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали фармакокинетичните параметри са подобни на тези при по-младите възрастни.

Клиничните проучвания на ивакафтор в комбинирана схема с тезакафтор не включват пациенти над 75-годишна възраст. Фармакокинетичните параметри на ивакафтор в комбинация с тезакафтор при пациентите в старческа възраст (65-72 години) са сравними с тези при по-младите възрастни.

Педиатрична популация

Прогнозираната експозиция на ивакафтор, основаваща се на наблюдаваните концентрации на ивакафтор при проучвания фаза 2 и фаза 3, определена с използване на популационен ФК анализ, е представена по възрастови групи в Таблица 7

Таблица 7: Средна (SD) експозиция на ивакафтор по възрастови групи

| Възрастова група | Доза | C _{min, ss} (ng/ml) | AUC _{τ, ss} (ng*час/ml) |
|---------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| 6- до под 12-месечни (5 kg до <7 kg)* | 25 mg на всеки 12 часа | 336 | 5410 |
| 6- до под 12-месечни (7 kg до <14 kg) | 50 mg на всеки 12 часа | 508 (252) | 9140 (4200) |
| 12- до под 24-месечни (7 kg до <14 kg) | 50 mg на всеки 12 часа | 440 (212) | 9050 (3050) |
| 12- до под 24-месечни (≥14 kg до <25 kg) | 75 mg на всеки 12 часа | 451 (125) | 9600 (1800) |
| 2- до 5-годишни (<14 kg) | 50 mg на всеки 12 часа | 577 (317) | 10500 (4260) |
| 2- до 5-годишни (≥14 kg до <25 kg) | 75 mg на всеки 12 часа | 629 (296) | 11300 (3820) |
| 6- до 11-годишни † (≥14 kg до <25 kg) | 75 mg на всеки 12 часа | 641 (329) | 10760 (4470) |
| 6- до 11-годишни † (≥25 kg) | 150 mg на всеки 12 часа | 958 (546) | 15300 (7340) |
| 12- до 17-годишни | 150 mg на всеки 12 часа | 564 (242) | 9240 (3420) |
| Възрастни (≥18-годишни) | 150 mg на всеки 12 часа | 701 (317) | 10700 (4100) |

* Стойности въз основа на данни от един единствен пациент; стандартни отклонения не се съобщават.

†* Експозициите при 6- до 11-годишните са прогнози въз основа на симулации от популационния ФК модел с използване на данни, получени за тази възрастова група.

Фармакокинетичните параметри на ивакафтор в комбинация с тезакафтор при пациенти юноши (12- до 17-годишни) са сравними с тези при възрастните (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Средна стойност (SD) на експозицията на ивакафтор, прилаган в комбинация с тезакафтор, по възрастови групи

| Възрастова група | Доза | Средна стойност (SD) за ивакафтор $C_{min,ss}$ (ng/ml) | Средна стойност (SD) за ивакафтор $AUC_{t,ss}$ (ng*час/ ml) |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 12- до 17-годишни n=97 | тезакафтор 100 mg веднъж дневно / ивакафтор 150 mg на всеки 12 часа | 700 (413) | 11400 (5500) |
| Възрастни (≥18-годишни) n=389 | тезакафтор 100 mg веднъж дневно / ивакафтор 150 mg на всеки 12 часа | 738 (318) | 11400 (4140) |

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Бременност и фертилитет

Ивакафтор се свързва с леки понижения на теглото на семенните мехурчета, понижение на индекса на общия фертилитет и броя на бременностите при женските, чифтосани с третирани мъжки, и със значими намаления на броя на жълтите тела и на имплантационните места с последващо намаление на средния брой на малките в поколението и средния брой жизнеспособни ембриони за поколение при третираните женски. Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) при находките за фертилитета дава ниво на експозиция приблизително 4 пъти системната експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага като монотерапия с ивакафтор на възрастни хора при максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ). Преминаване на ивакафтор през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове и зайци.

Пери- и постнатално развитие

Ивакафтор понижава индексите за преживяемост и лактация и причинява намаление на телесното тегло на малките. NOAEL за жизнеспособността и растежа при потомството дава ниво на експозиция приблизително 3 пъти системната експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага като монотерапия с ивакафтор на възрастни хора при МПДХ.

Проучвания при ювенилни животни

Находки на катаракта се наблюдават при ювенилни плъхове, третирани след раждането от ден 7-ми до 35-ти при нива на експозиция на ивакафтор 0,22 пъти МПДХ на базата на системната експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага като монотерапия с ивакафтор. Тази находка не е наблюдавана при фетуси, получени от плъхове майки, третирани с ивакафтор, в гестационни дни от 7-ми до 17-ти, при малки с експозиция на ивакафтор чрез погълнатото мляко до ден 20-ти след раждането, при 7-седмични плъхове или при 3,5- до 5-месечни кучета, третирани с ивакафтор. Потенциалната значимост на тези находки при хората е неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Хипромелозен ацетат сукцинат
Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (PEG 3350)
Талк
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Карнаубски восък

Печатно мастило

Шеллак
Черен железен диоксид (E172)
Пропиленгликол (E1520)
Разтвор на амоняк, концентриран

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в термоформован блистер (полихлоротрифлуороетилен [PCTFE]/фолио) или бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова защитена от деца запушалка с индукционно запечатано фолио и сушител молекулно сито.

Предлагат се следните опаковки:

- Опаковка с блистер-карти, съдържаща 28 филмирани таблетки
- Опаковка с блистери, съдържаща 56 филмирани таблетки
- Бутилка, съдържаща 56 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 юли 2012 г.
Дата на последно подновяване: 28 април 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kalydeco 25 mg гранули в саше
Kalydeco 50 mg гранули в саше
Kalydeco 75 mg гранули в саше

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Kalydeco 25 mg гранули в саше

Всяко саше съдържа 25 mg ивакафтор (ivacaftor).

Помощно вещество с известно действие

Всяко саше съдържа 36,6 mg лактоза (като монохидрат).

Kalydeco 50 mg гранули в саше

Всяко саше съдържа 50 mg ивакафтор (ivacaftor).

Помощно вещество с известно действие

Всяко саше съдържа 73,2 mg лактоза (като монохидрат).

Kalydeco 75 mg гранули в саше

Всяко саше съдържа 75 mg ивакафтор (ivacaftor).

Помощно вещество с известно действие

Всяко саше съдържа 109,8 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули в саше

Бели до почти бели гранули с диаметър приблизително 2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гранулите Kalydeco са показани за лечение на кърмачета на възраст най-малко 6 месеца, малки деца и деца с тегло от 5 kg до под 25 kg с кистозна фиброза (КФ), които имат *R117H CFTR* мутация или една от следните водещи до каналопатии мутации (клас III) на *CFTR* гена: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* или *S549R* (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Kalydeco трябва да се предписва само от лекари с опит в лечението на кистозна фиброза. Ако генотипът на пациента не е известен, преди започване на лечението трябва да се приложи точен и валидиран метод за генотипизиране, за да се потвърди наличието на показана мутация в най-

малко един алел на *CFTR* гена (вж. точка 4.1). Фазата на поли-Т варианта, идентифициран с *R117H* мутацията, трябва да се определи в съответствие с местните клинични препоръки.

Дозировка

Дозата за кърмачета на възраст най-малко 6 месеца, малки деца, деца, юноши и възрастни трябва да се определя според Таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за прилагане за пациенти на възраст 6 месеца и по-големи

| Тегло | Доза | Обща дневна доза |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| ≥5 kg до <7 kg | 25 mg гранули, приемани перорално на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини | 50 mg |
| ≥7 kg до <14 kg | 50 mg гранули, приемани перорално на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини | 100 mg |
| ≥14 kg до <25 kg | 75 mg гранули, приемани перорално на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини | 150 mg |
| ≥25 kg | Вижте КХП на Kalydесо таблетки за допълнителна информация. | |

Пропуснатата доза

Ако бъде пропусната доза в рамките на 6 часа от обичайното време, в което се приема, пациентът трябва да бъде посъветван да я приеме веднага, щом е възможно, и след това да приеме следващата доза по определената схема. Ако са изминали повече от 6 часа от обичайното време, в което се приема дозата, пациентът трябва да бъде посъветван да изчака до следващата доза по схемата.

Съпътстващо приложение на инхибитори на СУР3А

Когато се прилага едновременно със силни инхибитори на СУР3А, дозата Kalydесо трябва да се намали до едно саше (ивакафтор 25 mg за пациенти от 5 kg до <7 kg, ивакафтор 50 mg за пациенти от 7 kg до <14 kg, ивакафтор 75 mg за пациенти от 14 kg до <25 kg) два пъти седмично (вж. точки 4.4 и 4.5).

Когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на СУР3А, дозата Kalydесо е както се препоръчва по-горе, но се прилага веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък или равен на 30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2.)

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). При пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) се препоръчва понижена доза от едно саше (ивакафтор 25 mg за пациенти от 5 kg до <7 kg, ивакафтор 50 mg за пациенти от 7 kg до <14 kg, ивакафтор 75 mg за пациенти от 14 kg до <25 kg) веднъж дневно. Липсва опит от употребата на Kalydесо при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Затова употребата му не се препоръчва, освен ако ползите не превишават рисковете. В такива случаи началната доза трябва да бъде както се препоръчва по-горе, но да се прилага през ден. Интервалите на прилагане трябва да бъдат променени в съответствие с клиничния отговор и поносимостта (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Kalydесо при пациенти под 6-месечна възраст не са установени. Липсват данни.

Наличните данни са ограничени при пациенти под 6-годишна възраст с *R117H* мутация на *CFTR* гена. Наличните данни при пациенти на възраст 6 и повече години са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Всяко саше е само за еднократно приложение.

Всяко саше с гранули трябва да се смеси с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност и да се приеме веднага и изцяло. Храната или течността трябва да са със стайна или по-ниска температура. Доказано е, че ако не се приеме веднага, сместа е стабилна в продължение на един час и следователно трябва да се погълне през този период. Непосредствено преди или непосредствено след приложението трябва да се приеме основно хранене или закуска, богати на мазнини.

По време на лечението трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут или севилски портокали (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Само пациентите с КФ, които имат *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* или *S549R* водеща до каналопатия мутация (клас III) или *G970R* в най-малко един алел на *CFTR* гена, са включени в проучвания 1, 2, 5 и 7 (вж. точка 5.1).

От проучване 6 данните за положителен ефект на ивакафтор при пациенти с *R117H-7T* мутация, свързана с не толкова тежко протичащо заболяване, са по-малко (вж. точка 5.1).

В проучване 5 са включени четирима пациенти с мутацията *G970R*. При трима от четиримата пациенти промяната в теста за хлорни йони в потта е $<5 \text{ mmol/l}$ и тази група не показва клинично значимо подобрение на FEO_1 след 8 седмици лечение. Невъзможно е да се установи клиничната ефикасност при пациенти с мутацията *G970R* на *CFTR* гена (вж. точка 5.1).

Резултатите за ефикасност от проучване фаза 2 при пациенти с КФ, които са хомозиготни за *F508del* мутацията на *CFTR* гена, не показват статистически значима разлика във FEO_1 след 16 седмици лечение с ивакафтор в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). Затова не се препоръчва употребата на монотерапия с Kalydесо при тези пациенти.

Ефект върху чернодробните функционални показатели

Умерено повишение на трансaminaзите (аланин трансaminaзата [alanine transaminase - ALT] или аспартат трансaminaзата [aspartate transaminase - AST]) е често срещано при лица с КФ. При някои пациенти, лекувани с монотерапия с ивакафтор, се наблюдават повишения на трансaminaзите. Затова за всички пациенти се препоръчват чернодробни функционални тестове преди започване на ивакафтор, на всеки 3 месеца през първата година на лечение и ежегодно

след това. За всички пациенти с анамнеза за повишения на трансминазите трябва да се помисли за по-често проследяване на чернодробните функционални показатели. В случай на значителни повишения на трансминазите (напр. пациенти с ALT или AST >5 x горната граница на нормата (*upper limit of normal* – ULN), или ALT или AST >3 x ULN с билирубин >2 x ULN) приложението трябва да бъде прекъснато и внимателно да се проследят лабораторните изследвания, докато отклоненията се нормализират. След изчезване на повишенията на трансминазите трябва да се обмислят ползите и рисковете от възобновяване на лечението (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва употреба на ивакафтор при пациенти с тежко чернодробно увреждане, освен ако не се очаква ползите да надвишават рисковете (вж. точки 4.2 и 5.2). Липсват данни за безопасността при кърмачета на възраст от 6 до под 12 месеца с умерено или тежко чернодробно увреждане, лекувани с ивакафтор.

Бъбречно увреждане

Повишено внимание се препоръчва при употребата на ивакафтор при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти след органна трансплантация

Ивакафтор не е проучван при пациенти с КФ, които са претърпели органна трансплантация. Затова не се препоръчва употреба при трансплантирани пациенти. Вижте точка 4.5 за взаимодействия с циклоспорин или такролимус.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Индуктори на CYP3A

Експозицията на ивакафтор може да се намали при съпътстващо приложение с индуктори на CYP3A, което потенциално води до загуба на ефикасност на ивакафтор. Затова не се препоръчва едновременно приложение на Kalydесо със силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Инхибитори на CYP3A

Дозата Kalydесо трябва да се коригира, когато се прилага едновременно със силни или умерени инхибитори на CYP3A (вж. точки 4.2 и 4.5). Липсват данни за безопасността при кърмачета на възраст от 6 до под 12 месеца, които са лекувани с ивакафтор и умерени или силни инхибитори на CYP3A4.

Катаракти

Случаи на невродено помътняване на лещите без въздействие върху зрението се съобщават при педиатрични пациенти, лекувани с ивакафтор. Въпреки че в някои случаи са налични други рискови фактори (като употреба на кортикостероиди и излагане на радиация), не може да се изключи възможен риск, приписван на лечението. При педиатрични пациенти, започващи лечение с ивакафтор, се препоръчват офталмологични прегледи на изходно ниво и за проследяване.

Съдържание на лактоза

Kalydесо съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ивакафтор е субстрат на CYP3A4 и CYP3A5. Той е слаб инхибитор на CYP3A и P-gp и потенциален инхибитор на CYP2C9. *In vitro* проучванията показват, че ивакафтор не е субстрат на P-gp.

Лекарствени продукти, повлияващи фармакокинетиката на ивакафтор

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на ивакафтор с рифампицин, силен индуктор на CYP3A, понижава експозицията на ивакафтор (AUC) с 89% и понижава хидроксиметил ивакафтор (M1) в по-малка степен, отколкото ивакафтор. Не се препоръчва едновременно приложение на Kalydесо със силни индуктори на CYP3A като рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва корекция на дозата, когато Kalydесо се прилага с умерени или слаби индуктори на CYP3A.

Инхибитори на CYP3A

Ивакафтор е чувствителен субстрат на CYP3A. Едновременното приложение с кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A, повишава 8,5 пъти експозицията на ивакафтор (измерена като площ под кривата [AUC]) и повишава M1 в по-малка степен, отколкото ивакафтор. Препоръчва се намаляване на дозата Kalydесо при едновременно приложение със силни инхибитори на CYP3A като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Едновременното приложение с флуконазол, умерено силен инхибитор на CYP3A, повишава експозицията на ивакафтор 3 пъти и повишава M1 в по-малка степен, отколкото ивакафтор. Препоръчва се намаляване на дозата Kalydесо при пациенти, приемащи едновременно умерено силни инхибитори на CYP3A като флуконазол и еритромицин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Едновременното приложение на ивакафтор със сок от грейпфрут, който съдържа една или повече съставки, които умерено инхибират CYP3A, може да повиши експозицията на ивакафтор. По време на лечението с Kalydесо трябва да се избягват храните или напитките, съдържащи грейпфрут или севилски портокали (вж. точка 4.2).

Ципрофлоксацин

Едновременното приложение на ципрофлоксацин с ивакафтор не повлиява експозицията на ивакафтор. Не се налага коригиране на дозата, когато Kalydесо се прилага едновременно с ципрофлоксацин.

Лекарствени продукти, които се повлияват от ивакафтор

Приложението на ивакафтор може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, чувствителни субстрати на CYP2C9 и/или P-gp, и/или CYP3A, което може да повиши или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции.

Субстрати на CYP2C9

Ивакафтор може да инхибира CYP2C9. Затова се препоръчва наблюдение на международното нормализирано съотношение (*international normalised ratio – INR*) по време на едновременното приложение на варфарин с Kalydeco. Другите лекарствени продукти, чиято експозиция може да се повиши, включват глимепирид и глипизид. Тези лекарствени продукти трябва да се прилагат с повишено внимание.

Дигоксин и други субстрати на P-gp

Едновременното приложение с дигоксин, чувствителен субстрат на P-gp, повишава експозицията на дигоксин 1,3 пъти, което съответства на слабо инхибиране на P-gp от ивакафтор. Приложението на Kalydeco може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, чувствителни субстрати на P-gp, което може да повиши или удължи техния терапевтичен ефект и нежеланите реакции. Когато се прилага едновременно с дигоксин или други субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс, като например циклоспорин, еверолимус, сиरोлимус или такролимус, трябва да се подхожда предпазливо и да се извършва нужното наблюдение.

Субстрати на CYP3A

Едновременното приложение с (перорален) мидазолам, който е чувствителен субстрат на CYP3A, повишава експозицията на мидазолам 1,5 пъти, което съответства на слабо инхибиране на CYP3A от ивакафтор. Не се налага корекция на дозата на субстрати на CYP3A като мидазолам, алпразолам, диазепам или триазолам, когато те се прилагат едновременно с ивакафтор.

Хормонални контрацептиви

Ивакафтор е проучван с естроген/прогестерон перорални контрацептиви и е доказано, че няма значим ефект върху експозицията на пероралния контрацептив. Затова не се налага корекция на дозата на пероралните контрацептиви.

Потенциал на ивакафтор да взаимодейства с транспортери

In vitro проучванията показват, че ивакафтор не е субстрат за OATP1B1 или OATP1B3. Ивакафтор и неговите метаболити са субстрати на BCRP *in vitro*. Поради неговия висок присъщ пермеабилитет и ниска вероятност да бъде екскретиран интактен, не се очаква едновременното приложение на инхибитори на BCRP да промени експозицията на ивакафтор и M1-IVA, а евентуалните промени в експозицията на M6-IVA не се очаква да бъдат клинично значими.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на ивакафтор при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Kalydeco по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ивакафтор и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на ивакафтор в млякото на лактиращи женски плъхове. Поради тази причина не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Kalydexo, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ивакафтор върху фертилитета при хора. Ивакафтор оказва въздействие върху фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kalydexo повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ивакафтор може да причини замаяност (вж. точка 4.8), ето защо пациентите, получили замаяност, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, докато симптомите не отзвучат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациентите на възраст 6 и повече години, получаващи ивакафтор в сборните 48-седмични, плацебо-контролирани проучвания фаза 3, които възникват с честота с най-малко 3% и до 9% по-голяма, отколкото в рамото на плацебо, са главоболие (23,9%), орофарингеална болка (22,0%), инфекция на горните дихателни пътища (22,0%), назална конгестия (20,2%), коремна болка (15,6%), назофарингит (14,7%), диария (12,8%), замаяност (9,2%), обрив (12,8%) и бактерии в хрчките (12,8%). Повишения на трансaminaзите възникват при 12,8% от лекуваните с ивакафтор пациенти спрямо 11,5% от пациентите на плацебо.

При пациентите на възраст от 2 до под 6 години най-честите нежелани реакции са назална конгестия (26,5%), инфекция на горните дихателни пътища (23,5%), повишения на трансaminaзите (14,7%), обрив (11,8%) и бактерии в хрчките (11,8%).

Сериозните нежелани реакции при пациентите, които са получавали ивакафтор, включват коремна болка и повишения на трансaminaзите (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 отразява нежеланите реакции, наблюдавани с ивакафтор в клинични изпитвания (плацебо-контролирани и неконтролирани проучвания), при които продължителността на експозицията на ивакафтор варира от 16 седмици до 144 седмици. Честотата на нежеланите реакции е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са подредени по намаляваща сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции при лекувани с ивакафтор пациенти на възраст 6 и повече месеца

| Системо-органен клас | Нежелани реакции | Честота |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------|
| Инфекции и инфестации | Инфекция на горните дихателни пътища | много чести |
| | Назофарингит | много чести |
| | Ринит | чести |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | много чести |
| | Замайност | много чести |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Болка в ухото | чести |
| | Ушен дискомфорт | чести |
| | Тинитус | чести |
| | Хиперемия на тъпанчевата мембрана | чести |
| | Вестибуларно нарушение | чести |
| | Конгестия на ухото | нечести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Орофарингеална болка | много чести |
| | Назална конгестия | много чести |
| | Конгестия на синусите | чести |
| | Фарингеален еритем | чести |
| Стомашно-чревни нарушения | Коремна болка | много чести |
| | Диария | много чести |
| Хепатобилиарни нарушения | Повишения на трансаминазите | много чести |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив | много чести |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Образуване в гърдата | чести |
| | Възпаление на гърдата | нечести |
| | Гинекомастия | нечести |
| | Нарушение на гръдното зърно | нечести |
| | Болка в гръдното зърно | нечести |
| Изследвания | Бактерии в храчките | много чести |

Описание на избрани нежелани реакции

Хепатобилиарни нарушения

Повишения на трансаминазите

По време на 48-седмичните плацебо-контролирани проучвания 1 и 2 при пациенти на възраст 6 и повече години честотата на максимални стойности на трансаминазите (ALT или AST) > 8, > 5 или > 3 x ULN е съответно 3,7%; 3,7% и 8,3% при пациентите, лекувани с ивакафтор, и 1,0%; 1,9% и 8,7% при пациентите, лекувани с плацебо. Двама пациенти, един на плацебо и един на ивакафтор, прекратяват окончателно лечението поради повишени трансаминази, всеки > 8 x ULN. Нито един от лекуваните с ивакафтор пациенти не е получил повишение на трансаминазите > 3 x ULN, асоциирано с повишен общ билирубин > 1,5 x ULN. При пациентите, лекувани с ивакафтор, повечето повишения на трансаминазите до 5 x ULN отшумяват без прекъсване на лечението. Приложението на ивакафтор е прекъснато при повечето пациенти с повишения на трансаминазите > 5 x ULN. Във всички случаи, където приложението е прекъснато поради повишени трансаминази и впоследствие е подновено, приложението на ивакафтор е могло да бъде подновено успешно (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Данните за безопасност за ивакафтор са оценени при 11 пациенти от 6- до под 12-месечна възраст, 19 пациенти от 12- до под 24-месечна възраст, 34 пациенти между 2- и под 6-годишна възраст, 61 пациенти между 6- и под 12-годишна възраст и 94 пациенти между 12- и под 18-годишна възраст.

Профилът на безопасност в общи линии е сходен при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече месеца и при възрастни пациенти.

По време на 24-седмичното открито клинично проучване фаза 3 на ивакафтор при 34 пациенти на възраст от 2 до под 6 години (проучване 7) честотата на пациентите с повишения на трансаминазите (ALT или AST) > 3 x ULN е 14,7% (5/34). Всичките 5 пациенти имат максимални нива на ALT или AST > 8 x ULN, които се връщат към изходните нива след прекъсване на приложението на ивакафтор гранули. Ивакафтор е прекратен окончателно при един пациент. При деца на възраст от 6 до под 12 години честотата на пациентите с повишения на трансаминазите (ALT или AST) > 3 x ULN е 15,0% (6/40) при пациентите, лекувани с ивакафтор, и 14,6% (6/41) при пациентите, получаващи плацебо. Един пациент, лекуван с ивакафтор (2,5%) в тази възрастова група, е имал повишение на ALT и AST > 8 x ULN. Пиковите повишения на чернодробните функционални показатели (ALT или AST) в общи линии са по-високи при педиатричните пациенти, отколкото при по-възрастните пациенти. В почти всички случаи, в които приложението е прекъснато поради повишени трансаминази и впоследствие подновено, приложението на ивакафтор е могло да бъде подновено успешно (вж. точка 4.4). Наблюдавани са случаи, показващи повторно повишаване на трансаминазите при подновяване на лечението.

По време на 24-седмичното открито клинично проучване фаза 3 на ивакафтор при пациенти на възраст под 24 месеца (проучване 8) честотата на пациентите с повишения на трансаминазите (ALT или AST) > 3, > 5 и > 8 x ULN в кохортата пациенти от 12- до под 24-месечна възраст е съответно 27,8% (5/18); 11,1% (2/18) и 11,1% (2/18). В кохортата пациенти от 6- до под 12-месечна възраст един пациент (9,1%) има повишена ALT от > 3 до > 5 x ULN. Няма пациенти с повишения на общия билирубин. Няма пациенти, които да са прекъснали лечението с ивакафтор поради повишаване на трансаминазите. Двама пациенти с повишения на ALT или AST > 8 x ULN прекъсват лечението и впоследствие подновяват успешно ивакафтор (вж. точка 4.4 за овладяване на повишените трансаминази).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма наличен специален антидот за предозирането с ивакафтор. Лечението на предозирането се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели, чернодробните функционални показатели и проследяване на клиничното състояние на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система,
АТС код: R07AX02

Механизъм на действие

Ивакафтор е потенциатор на CFTR белтъка, т.е. *in vitro* ивакафтор повишава пропускливостта на CFTR канала, за да се увеличи транспортът на хлорните йони при специфичните мутации, водещи до каналопатии (както са изброени в точка 4.1), характеризиращи се с намалена вероятност за отваряне на канала в сравнение с нормалния CFTR. Ивакафтор потенцира също вероятността за отваряне на R117H-CFTR, който има както малка вероятност за отваряне на канала, така и намалена амплитуда на потока в канала (проводимост). Мутацията G970R причинява сплайсинг дефект, водещ до наличие на малко количество CFTR белтък на клетъчната повърхност или липсата му, което може да обясни резултатите, наблюдавани при лица с тази мутация в проучване 5 (вж. „Фармакодинамични ефекти“ и данните в „Клинична ефикасност“).

In vitro отговорите, наблюдавани при експерименти от вида „patch clamp“ с един канал с използване на мембранни пачове от клетки на гризачи, експресиращи мутантни CFTR форми, не съответстват непременно на фармакодинамичния отговор *in vivo* (напр. хлорни йони в потта) или на клиничната полза. Точният механизъм, който позволява на ивакафтор да потенцира активността на отваряне на нормални и някои мутантни CFTR форми в тази система, не е напълно обяснен.

Фармакодинамични ефекти

В проучвания 1 и 2 при пациенти с G551D мутация в един алел на CFTR гена ивакафтор води до бързи (15 дни), съществени (средната промяна на хлорните йони в потта от изходно ниво на седмица 24 е съответно -48 mmol/l [95% ДИ -51; -45] и -54 mmol/l [95% ДИ -62; -47]) и трайни (в продължение на 48 седмици) понижения на концентрацията на хлорните йони в потта.

В проучване 5, част 1, при пациенти, които имат не-G551D водеща до каналопатия мутация на CFTR гена, лечението с ивакафтор води до бърза (15 дни) и съществена средна промяна от изходно ниво на хлорните йони в потта от -49 mmol/l (95% ДИ -57; -41) за 8 седмици лечение. При пациенти с G970R-CFTR мутацията обаче средната (SD) абсолютна промяна на хлорните йони в потта на седмица 8 е -6,25 (6,55) mmol/l. В част 2 на проучването се наблюдават подобни резултати като в част 1. При визитата за проследяване на 4-тата седмица (4 седмици след приключване на приложението на ивакафтор) средните стойности на хлорни йони в потта за всяка група клонят към нивата от преди лечението.

В проучване 6 при пациенти на възраст 6 или повече години с КФ, които имат R117H мутация на CFTR гена, разликата между лечението по отношение на средната промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво за 24-те седмици на лечение е -24 mmol/l (95% ДИ -28; -20). В подгрупов анализ по възраст разликата между лечението е -21,87 mmol/l (95% ДИ: -26,46; -17,28) при пациенти на възраст 18 или повече години и -27,63 mmol/l (95% ДИ: -37,16; -18,10) при пациенти на възраст 6-11 години. Двама пациенти на възраст 12 до 17 години са включени в това проучване.

В проучване 7 при пациенти на възраст от 2 до под 6 години с водеща до каналопатия мутация в най-малко 1 алел на CFTR гена, на които е прилагано или 50 mg, или 75 mg ивакафтор два пъти дневно, средната абсолютна промяна от изходно ниво на хлорните йони в потта е -47 mmol/l (95% ДИ -58; -36) на седмица 24.

В проучване 8 при пациенти с КФ на възраст под 24 месеца средната абсолютна промяна от изходно ниво на хлорните йони в потта е $-67,9$ mmol/l (95% ДИ $-77,6$; $-58,2$) на седмица 24. Резултатите са сходни и в двете възрастови кохорти от 12 до под 24 месеца и от 6 до под 12 месеца.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване 1 и 2: проучвания при пациенти с КФ с G551D мутации, водещи до каналопатии

Ефикасността на Kalydeco е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания фаза 3 на клинично стабилни пациенти с КФ, които са имали G551D мутация на CFTR гена най-малко в 1 алел и $FEO_1 \geq 40\%$ от прогнозираното.

Пациентите и в двете проучвания са рандомизирани 1:1 да получават или 150 mg ивакафтор, или плацебо на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини, в продължение на 48 седмици в допълнение към предписаната им терапия за КФ (напр. тобрамицин, дорназа алфа). Не е разрешена употребата на хипертоничен разтвор на натриев хлорид за инхалация.

Проучване 1 оценява 161 пациенти на възраст 12 и повече години; 122 (75,8%) пациенти имат F508del мутацията във втория алел. В началото на проучването пациентите в групата на плацебо използват някои лекарствени продукти с по-висока честота, отколкото групата на ивакафтор. Тези лекарства включват дорназа алфа (73,1% спрямо 65,1%), салбутамол (53,8% спрямо 42,2%), тобрамицин (44,9% спрямо 33,7%) и салметерол/флутиказон (41,0% спрямо 27,7%). На изходното ниво средният прогнозиран FEO_1 е 63,6% (диапазон: 31,6% до 98,2%), а средната възраст е 26 години (диапазон: 12 до 53 години).

Проучване 2 оценява 52 пациенти на възраст от 6 до 11 години при скрининга. Средното (SD) телесно тегло е 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) пациенти имат F508del мутацията във втория алел. На изходното ниво средният прогнозиран FEO_1 е 84,2% (диапазон: 44,0% до 133,8%), а средната възраст е 9 години (диапазон: 6 до 12 години); 8 (30,8%) пациенти в групата на плацебо и 4 (15,4%) пациенти в групата на ивакафтор имат FEO_1 по-малко от 70% от прогнозираното на изходно ниво.

Първичната крайна точка за ефикасност при двете проучвания е средната абсолютна промяна спрямо изходното ниво в процента на прогнозирания FEO_1 за 24 седмици лечение.

Разликата между лечението с ивакафтор и с плацебо по отношение на средната абсолютна промяна (95% ДИ) в процента на прогнозирания FEO_1 от изходно ниво до седмица 24 е 10,6 процентни точки (8,6; 12,6) при проучване 1 и 12,5 процентни точки (6,6; 18,3) при проучване 2. Разликата между лечението с ивакафтор и с плацебо по отношение на средната относителна промяна (95% ДИ) в процента на прогнозирания FEO_1 от изходно ниво до седмица 24 е 17,1% (13,9; 20,2) при проучване 1 и 15,8% (8,4; 23,2) при проучване 2. Средната промяна на FEO_1 от изходно ниво до седмица 24 (l) е 0,37 l в групата на ивакафтор и 0,01 l в групата на плацебо при проучване 1 и 0,30 l в групата на ивакафтор и 0,07 l в групата на плацебо при проучване 2. И при двете проучвания подобрието на FEO_1 е с бързо начало (ден 15) и се поддържа в продължение на 48 седмици.

Разликата в лечението между ивакафтор и плацебо за средната абсолютна промяна (95% ДИ) на процента на прогнозирания FEO_1 от изходно ниво до седмица 24 при пациенти на възраст от 12 до 17 години в проучване 1 е 11,9 процентни точки (5,9; 17,9). Разликата в лечението между ивакафтор и плацебо за средната абсолютна промяна (95% ДИ) на процента на прогнозирания FEO_1 от изходно ниво до седмица 24 при пациенти с прогнозирано на изходно ниво FEO_1 по-голямо от 90% в проучване 2 е 6,9 процентни точки (-3,8; 17,6).

Резултатите за клинично значимите вторични крайни точки са дадени в Таблица 3.

Таблица 3: Ефект на ивакафтор върху други крайни точки за ефикасност в проучванията 1 и 2

| Крайна точка | Проучване 1 | | Проучване 2 | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|----------------------------------------------|------------|
| | Разлика в лечението ^a (95% ДИ) | P стойност | Разлика в лечението ^a (95% ДИ) | P стойност |
| Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в скората на респираторния домейн на CFQ-R^b (точки)^b | | | | |
| До седмица 24 | 8,1 (4,7; 11,4) | <0,0001 | 6,1 (-1,4; 13,5) | 0,1092 |
| До седмица 48 | 8,6 (5,3; 11,9) | <0,0001 | 5,1 (-1,6; 11,8) | 0,1354 |
| Относителен риск за пулмонална екзацербация | | | | |
| До седмица 24 | 0,40 ^г | 0,0016 | НА | НА |
| До седмица 48 | 0,46 ^г | 0,0012 | НА | НА |
| Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в телесното тегло (kg) | | | | |
| На седмица 24 | 2,8 (1,8; 3,7) | <0,0001 | 1,9 (0,9; 2,9) | 0,0004 |
| На седмица 48 | 2,7 (1,3; 4,1) | 0,0001 | 2,8 (1,3; 4,2) | 0,0002 |
| Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в ВМІ (kg/m²) | | | | |
| На седмица 24 | 0,94 (0,62; 1,26) | <0,0001 | 0,81 (0,34; 1,28) | 0,0008 |
| На седмица 48 | 0,93 (0,48; 1,38) | <0,0001 | 1,09 (0,51; 1,67) | 0,0003 |
| Средна промяна спрямо изходното ниво в z-скорове | | | | |
| Тегло-за-възрастта: z-скор на седмица 48 ^д | 0,33 (0,04; 0,62) | 0,0260 | 0,39 (0,24; 0,53) | <0,0001 |
| ВМІ за-възрастта: z-скор на седмица 48 ^д | 0,33 (0,002; 0,65) | 0,0490 | 0,45 (0,26; 0,65) | <0,0001 |

ДИ: доверителен интервал; НА: не е анализирано поради ниската честота на събитията

^a Разлика в лечението = ефект на ивакафтор – ефект на плацебо

^b CFQ-R: Въпросник за кистозна фиброза – актуализиран (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) е специфичен за заболяването, начин за измерване на качеството на живот във връзка със здравето при КФ.

^b Данните от проучване 1 са събрани от CFQ-R за възрастни/юноши и CFQ-R за деца на възраст от 12 до 13 години; Данните от проучване 2 са получени от CFQ-R за деца от 6- до 11-годишна възраст.

^г Коефициент на риска за времето до първата пулмонална екзацербация

^д При лица под 20-годишна възраст (CDC таблици на растежа)

Проучване 5: проучване при пациенти с КФ с не-G551D водещи до каналопатии мутации

Проучване 5 е фаза 3, в две части, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, кръстосано проучване (част 1), последвано от 16-седмичен период на открито разширено проучване (част 2) за оценка на ефикасността и безопасността на ивакафтор при пациенти с КФ на възраст 6 и повече години, които имат G970R или не-G551D водеща до каналопатия мутация на CFTR гена (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P или G1349D).

В част 1 пациентите са рандомизирани 1:1 да получават или 150 mg ивакафтор, или плацебо на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини, в продължение на 8 седмици в допълнение към тяхната предписана терапия за КФ и преминават на другото лечение за вторите 8 седмици след период на очистване от 4 до 8 седмици. Използването на хипертоничен солен разтвор за инхалиране не е разрешено. В част 2 всички пациенти получават ивакафтор, както е показано в част 1, за още 16 седмици. Продължителността на непрекъснатото лечение с ивакафтор е 24 седмици за пациентите, рандомизирани в част 1 на последователност на лечението

плацебо/ивакафтор, и 16 седмици за пациентите, рандомизирани в част 1 на последователност на лечението ивакафтор/плацебо.

Включени са 39 пациенти (средна възраст 23 години) с прогнозиран ФЕО₁ на изходно ниво $\geq 40\%$ (среден прогнозиран ФЕО₁ 78% [диапазон: 43% до 119%]). Шестдесет и два процента (24/39) от тях са носители на мутацията *F508del-CFTR* във втория алел. Общо 36 пациенти продължават в част 2 (18 на всяка последователност на лечението).

В част 1 на проучване 5 средният процент на прогнозирания ФЕО₁ на изходно ниво при пациентите, лекувани с плацебо, е 79,3%, а за пациентите, лекувани с ивакафтор, тази стойност е 76,4%. Средната обща стойност след изходното ниво е съответно 76,0% и 83,7%. Средната абсолютна промяна от изходно ниво до седмица 8 на процента на прогнозирания ФЕО₁ (първична крайна точка за ефикасност) е 7,5% в периода на ивакафтор и -3,2% в периода на плацебо. Наблюдаваната разлика в лечението (95% ДИ) между ивакафтор и плацебо е 10,7% (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Ефектът на ивакафтор при общата популация от проучване 5 (включително вторичните крайни точки абсолютна промяна в ВМІ [индекс на телесната маса] на 8 -та седмица от лечението и абсолютната промяна в скората на респираторния домейн на CFQ-R през 8 -те седмици на лечение) и по индивидуална мутация (абсолютна промяна на хлорните йони в потта и в процента на прогнозирания ФЕО₁ на седмица 8) е показан в Таблица 4. Въз основа на клиничните (процент на прогнозирания ФЕО₁) и фармакодинамичните (хлорните йони в потта) отговори на ивакафтор не е възможно да се установи ефикасността при пациенти с *G970R* мутацията.

Таблица 4: Ефект на ивакафтор върху променливите за ефикасност в общата популация и за специфични *CFTR* мутации

| Абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО ₁ | | ВМІ (kg/m ²) | Скор на респираторния домейн на CFQ-R (точки) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| През седмица 8 | | На седмица 8 | През седмица 8 |
| Всички пациенти (N=39) Резултати, показани като средна (95% ДИ) промяна от изходно ниво за пациентите, лекувани с ивакафтор, спрямо лекуваните с плацебо: | | | |
| 10,7 (7,3; 14,1) | | 0,66 (0,34; 0,99) | 9,6 (4,5; 14,7) |
| Пациенти, групирани според вида мутация (n) Резултати, показани като средна (минимум, максимум) промяна от изходно ниво за пациентите, лекувани с ивакафтор, на седмица 8*: | | | |
| Мутация (n) | Абсолютна промяна на хлорните йони в потта (mmol/l) | | Абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО ₁ (процентни точки) |
| | На седмица 8 | | На седмица 8 |
| <i>G1244E</i> (5) | -55 (-75; -34) | | 8 (-1; 18) |
| <i>G1349D</i> (2) | -80 (-82; -79) | | 20 (3; 36) |
| <i>G178R</i> (5) | -53 (-65; -35) | | 8 (-1; 18) |
| <i>G551S</i> (2) | -68 [†] | | 3 [†] |
| <i>G970R</i> [‡] (4) | -6 (-16; -2) | | 3 (-1; 5) |
| <i>S1251N</i> (8) | -54 (-84; -7) | | 9 (-20; 21) |
| <i>S1255P</i> (2) | -78 (-82; -74) | | 3 (-1; 8) |
| <i>S549N</i> (6) | -74 (-93; -53) | | 11 (-2; 20) |
| <i>S549R</i> (4) | -61 ^{††} (-71; -54) | | 5 (-3; 13) |

* Статистическо тестване не е извършено поради малкия брой индивидуални мутации.

[†] Отражава резултатите от един пациент с мутацията *G551S* с данни от времевата точка на 8-та седмица.

^{††} n=3 за анализа на абсолютната промяна на хлорните йони в потта.

Причинява сплайсинг дефект, водещ до наличие на малко количество CFTR белтък на клетъчната повърхност или липсата му.

В част 2 от проучване 5 средната (SD) абсолютна промяна на процента на прогнозирания ФЕО₁ след 16 седмици (пациенти, рандомизирани на последователността на лечението ивакафтор/плацебо в част 1) на непрекъснато лечение с ивакафтор е 10,4% (13,2%). При визитата за проследяване 4 седмици след приключване на приложението на ивакафтор средната (SD) абсолютна промяна на процента на прогнозирания ФЕО₁ в част 2, седмица 16, е -5,9% (9,4%). За пациентите, рандомизирани на последователността на лечението плацебо/ивакафтор в част 1, има допълнителна средна (SD) промяна от 3,3% (9,3%) на процента на прогнозирания ФЕО₁ след 16 допълнителни седмици лечение с ивакафтор. При визитата за проследяване 4 седмици след приключване на приложението на ивакафтор средната (SD) абсолютна промяна на процента на прогнозирания ФЕО₁ от част 2, седмица 16, е -7,4% (5,5%).

Проучване 3: проучване при пациенти с КФ с F508del мутацията на CFTR гена

Проучване 3 (част А) е 16-седмично, с рандомизиране 4:1, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване фаза 2 на ивакафтор (150 mg на всеки 12 часа) при 140 пациенти с КФ на възраст 12 и повече години, които са хомозиготни за мутацията F508del на CFTR гена и са имали ФЕО₁ ≥40% от прогнозирания.

Средната абсолютна промяна от изходно ниво до седмица 16 в процента на прогнозирания ФЕО₁ (първична крайна точка за ефикасност) е 1,5 процентни точки в групата на ивакафтор и -0,2 процентни точки в групата на плацебо. Изчислената разлика в лечението за ивакафтор спрямо плацебо е 1,7 процентни точки (95% ДИ -0,6; 4,1). Тази разлика не е статистически значима ($P=0,15$).

Проучване 4: открито разширено проучване

В проучване 4 пациенти, които са завършили лечението в проучвания 1 и 2 с плацебо, преминават на ивакафтор, а пациентите на ивакафтор продължават да го получават за най-малко 96 седмици, т.е. продължителността на лечението с ивакафтор е най-малко 96 седмици за пациентите в групата на плацебо/ивакафтор и най-малко 144 седмици за пациентите в групата на ивакафтор/ивакафтор.

Сто четиридесет и четири (144) пациенти от проучване 1 са прехвърлени в проучване 4, 67 в групата на плацебо/ивакафтор и 77 в групата на ивакафтор/ивакафтор. Четиридесет и осем (48) пациенти от проучване 2 са прехвърлени в проучване 4, 22 в групата на плацебо/ивакафтор и 26 в групата на ивакафтор/ивакафтор.

Таблица 5 показва резултатите от средната (SD) абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО₁ и за двете групи пациенти. За пациентите от групата на плацебо/ивакафтор процентът на прогнозирания ФЕО₁ на изходно ниво е този от проучване 4, а за пациентите от групата на ивакафтор/ивакафтор стойността на изходно ниво е тази от проучвания 1 и 2.

Таблица 5: Ефект на ивакафтор върху процента на прогнозирания ФЕО₁ в проучване 4

| Първоначално проучване и група за лечение | Продължителност на лечението с ивакафтор (седмици) | Абсолютна промяна от изходно ниво в процента на прогнозирания ФЕО ₁ (процентни точки) | |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| | | N | Средно (SD) |
| Проучване 1 | | | |
| Ивакафтор | 48* | 77 | 9,4 (8,3) |
| | 144 | 72 | 9,4 (10,8) |
| Плацебо | 0* | 67 | -1,2 (7,8) [†] |
| | 96 | 55 | 9,5 (11,2) |
| Проучване 2 | | | |
| Ивакафтор | 48* | 26 | 10,2 (15,7) |
| | 144 | 25 | 10,3 (12,4) |
| Плацебо | 0* | 22 | -0,6 (10,1) [†] |
| | 96 | 21 | 10,5 (11,5) |

* Лечението се извършва по време на заслепено, контролирано, 48-седмично проучване фаза 3.

[†] Промяна от изходно ниво на предишното проучване след 48 седмици лечение с плацебо.

Когато средната (SD) абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО₁ бъде сравнена на изходно ниво при проучване 4 за пациентите в групата на ивакафтор/ивакафтор (n=72), които са прехвърлени от проучване 1, средната (SD) абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО₁ е 0,0% (9,05), докато за пациентите в групата на ивакафтор/ивакафтор (n=25), прехвърлени от проучване 2, тази цифра е 0,6% (9,1). Това показва, че пациентите в групата на ивакафтор/ивакафтор запазват подобрението, наблюдавано на седмица 48 от първоначалното проучване (ден 0 до седмица 48), в процента на прогнозирания ФЕО₁ до седмица 144. Няма допълнителни подобрения в проучване 4 (седмица 48 до седмица 144).

За пациентите в групата на плацебо/ивакафтор от проучване 1 честотата на пулмоналните екзацербации на годишна база е по-висока в първоначалното проучване, когато пациентите са на плацебо (1,34 събития/година), отколкото при последващото проучване 4, когато пациентите са прехвърлени на ивакафтор (0,48 събития/година от ден 1 до седмица 48 и 0,67 събития/година от седмица 48 до 96). За пациентите в групата на ивакафтор/ивакафтор от проучване 1 честотата на пулмоналните екзацербации на годишна база е 0,57 събития/година от ден 1 до седмица 48, когато пациентите са на ивакафтор. Когато те са прехвърлени в проучване 4, честотата на пулмоналните екзацербации на годишна база е 0,91 събития/година от ден 1 до седмица 48 и 0,77 събития/година от седмица 48 до 96.

За пациентите, прехвърлени от проучване 2, броят на събитията е като цяло малък.

Проучване 6: проучване при пациенти с КФ с R117H мутация на CFTR гена

В проучване 6 са оценени 69 пациенти на възраст 6 и повече години; 53 (76,8%) пациенти имат мутацията *F508del* във втория алел. Потвърденият *R117H* поли-Т вариант е *5T* при 38 пациенти и *7T* при 16 пациенти. На изходното ниво средният прогнозиран ФЕО₁ е 73% (диапазон: 32,5% до 105,5%), а средната възраст е 31 години (диапазон: 6 до 68 години). Средната абсолютна промяна от изходното ниво до Седмица 24 в процента на прогнозирания ФЕО₁ (първична крайна точка за ефикасност) е 2,57 процентни точки в групата на ивакафтор и 0,46 процентни точки в групата на плацебо. Изчислената разлика в лечението за ивакафтор спрямо плацебо е 2,1 процентни точки (95% ДИ -1,1; 5,4).

Предварително планиран подгрупов анализ е проведен при пациенти на 18 и повече години (26 пациенти на плацебо и 24 на ивакафтор). Лечението с ивакафтор води до средна абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО₁ до Седмица 24 с 4,5 процентни точки в групата на ивакафтор спрямо -0,46 процентни точки в групата на плацебо. Изчислената разлика в лечението за ивакафтор спрямо плацебо е 5,0 процентни точки (95% ДИ 1,1; 8,8).

В подгрупов анализ при пациенти с потвърден *R117H-5T* генетичен вариант разликата в средната абсолютна промяна от изходно ниво до Седмица 24 в процента на прогнозирания FEV_1 между ивакафтор и плацебо е 5,3% (95% ДИ 1,3; 9,3). При пациентите с потвърден *R117H-7T* генетичен вариант разликата в лечението между ивакафтор и плацебо е 0,2% (95% ДИ -8,1; 8,5).

При вторичните променливи за ефикасност не се наблюдават разлики между лечението с ивакафтор спрямо плацебо по отношение на абсолютната промяна от изходно ниво в ВМІ на седмица 24 или времето до първата пулмонална екзацербация. Наблюдавани са разлики между лечението по отношение на абсолютната промяна в скората на респираторния домейн на CFQ-R до седмица 24 (разликата между лечението с ивакафтор спрямо плацебо е 8,4 [95% ДИ 2,2; 14,6] точки) и на средната промяна от изходното ниво на хлорните йони в потта (вж. „Фармакодинамични ефекти“).

Проучване 7: проучване при педиатрични пациенти с КФ на възраст от 2 до под 6 години с G551D или друга водеща до каналопатия мутация

Фармакокинетичният профил, безопасността и ефикасността на ивакафтор при 34 пациенти на възраст от 2 до под 6 години с КФ, които имат *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* или *S549R* мутация в *CFTR* гена, са оценени при едно 24-седмично неконтролирано проучване с ивакафтор (пациентите с тегло под 14 kg получават ивакафтор 50 mg, а пациентите с тегло 14 kg или повече получават ивакафтор 75 mg). Ивакафтор е прилаган перорално на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини, в добавка към предписаните им терапии за КФ.

Пациентите в проучване 7 са на възраст от 2 до под 6 години (средна възраст 3 години). Двадесет и шест пациенти от общо включените 34 (76,5%) имат *CFTR* генотип *G551D/F508del*, а само 2 пациенти имат не-*G551D* мутация (*S549N*). Средното количество (SD) хлорни йони в потта на изходно ниво (n=25) е 97,88 mmol/l (14,00). Средната стойност (SD) на фекална еластаза-1 на изходно ниво (n=27) е 28 $\mu\text{g/g}$ (95).

Първичната крайна точка за безопасност е оценена през седмица 24 (вж. точка 4.8). Оценените вторични и експлораторни крайни точки за ефикасност са абсолютна промяна от изходно ниво на хлорните йони в потта за 24 седмици лечение, абсолютна промяна от изходно ниво на теглото, индекса на телесната маса (ВМІ) и ръста (подкрепени от z-скорове за теглото, ВМІ и ръста) на 24 седмици от лечението и измервания на функцията на панкреаса като например фекална еластаза-1. Има данни за процента на прогнозирания FEV_1 (експлораторна крайна точка) за 3 пациенти в групата на ивакафтор 50 mg и 17 пациенти в групата на доза 75 mg.

Средната (SD) обща (комбинирано за двете групи с приложение на ивакафтор) абсолютна промяна от изходно ниво в ВМІ на седмица 24 е 0,32 kg/m^2 (0,54), а средната (SD) обща промяна в z-скората за ВМІ за възрастта е 0,37 (0,42). Средната (SD) обща промяна в z-скората за ръст за възрастта е -0,01 (0,33). Средната (SD) обща промяна от изходно ниво във фекалната еластаза-1 (n=27) е 99,8 $\mu\text{g/g}$ (138,4). Шест пациенти с начални нива под 200 $\mu\text{g/g}$ постигат, на седмица 24, ниво $\geq 200 \mu\text{g/g}$. Средната (SD) обща промяна в процента на прогнозирания FEV_1 от изходно ниво на седмица 24 (експлораторна крайна точка) е 1,8 (17,81).

Проучване 8: проучване при педиатрични пациенти с КФ на възраст под 24 месеца

Фармакокинетичният профил, безопасността и ефикасността на ивакафтор при пациенти с КФ на възраст от 6 до под 24 месеца са оценени в завършена кохорта от пациенти в едно продължаващо 24-седмично, открито клинично проучване фаза 3 при пациенти на възраст под 24 месеца (проучване 8).

В част Б от проучване 8 са включени 19 пациенти на възраст от 12 до под 24 месеца (средна възраст 15,2 месеца на изходно ниво), като 18 пациенти завършват 24-седмичния период на лечение, и 11 пациенти на възраст от 6 до под 12 месеца (средна възраст 9,0 месеца на изходно

ниво), като всичките 11 пациенти завършват 24-седмичния период на лечение. Пациентите получават ивакафтор 25 mg, 50 mg или 75 mg в зависимост от теглото им при всяка визита от проучването (вж. точка 4.2). Ивакафтор е прилаган перорално на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини. Пациентите продължават своите предписани стандартни терапии за КФ.

В част Б от проучване 8 първичната крайна точка за безопасност е оценена в продължение на 24 седмици (вж. точка 4.8). Вторичните крайни точки са оценка на фармакокинетиката и абсолютната промяна от изходно ниво на хлорните йони в потта в продължение на 24-седмичното лечение (вж. „Фармакодинамични ефекти“). Третичните крайни точки включват мерки за ефикасност като фекална еластаза-1 и параметри на растежа.

При пациентите на възраст от 6 до под 24 месеца, за които са известни стойностите и на изходно ниво, и на седмица 24, средните (SD) z-скорове за тегло за възрастта, ръст за възрастта и тегло за ръста са дадени в Таблица 6.

Таблица 6: Ефект на ивакафтор върху параметрите на растежа при пациенти на възраст от 6 до под 24 месеца със стойности на изходно ниво и на седмица 24

| Параметър | Брой пациенти | Изходно ниво | | Абсолютна промяна на седмица 24 | |
|---------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| | | Средна стойност (SD) | Медиана (min, max) | Средна стойност (SD) | Медиана (min, max) |
| z-скор тегло-за-възрастта | 29 | 0,34 (0,73) | 0,27 [-1,46; 1,79] | 0,23 (0,47) | 0,13 [-0,54; 1,63] |
| z-скор ръст-за-възрастта | 28 | 0,10 (0,86) | 0,15 [-1,45; 1,61] | 0,27 (0,94) | 0,44 [-1,81; 3,38] |
| z-скор тегло за ръста | 28 | 0,43 (0,92) | 0,37 [-1,51; 2,16] | 0,15 (0,94) | 0,19 [-2,04; 2,22] |

При пациентите на възраст от 6 до под 24 месеца, за които са известни стойностите и на изходно ниво, и на седмица 24, шестнадесет пациенти са с панкреатична недостатъчност на изходно ниво (дефинирана като фекална еластаза-1 <200 µg/g) със средни (SD) стойности на фекалната еластаза-1 на изходно ниво и на седмица 24 съответно 19,8 µg/g (23) и 248,2 µg/g (135,6) (средна [SD] абсолютна промяна 228,4 µg/g [136,5]). Резултатите са сходни и в двете възрастови кохорти от 12 до под 24 месеца и от 6 до под 12 месеца.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kalydесо в една или повече подгрупи на педиатричната популация с кистозна фиброза (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на ивакафтор е сходна при здрави възрастни доброволци и пациенти с КФ.

След пероралното приложение на единична доза от 150 mg на здрави доброволци след хранене средните стойности (±SD) за AUC и C_{max} са съответно 10 600 (5260) ng*час/ml и 768 (233) ng/ml. След приложение на всеки 12 часа стационарните плазмени концентрации на ивакафтор се достигат между ден 3 до ден 5, със съотношение на кумулиране от 2,2 до 2,9.

Абсорбция

След многократно перорално приложение на ивакафтор експозицията на ивакафтор обикновено нараства с дозата от 25 mg на всеки 12 часа до 450 mg на всеки 12 часа. Експозицията на ивакафтор нараства приблизително 2,5 до 4 пъти, когато се дава с храна, съдържаща мазнини.

Ивакафтор трябва да се прилага с храна, съдържаща мазнини. Медианата (диапазона) на t_{max} е приблизително 4,0 (3,0; 6,0) часа след хранене.

Гранулите ивакафтор (2 x 75 mg сашета) имат подобна бионаличност, както и таблетката от 150 mg, когато се дават със съдържаща мазнини храна на здрави възрастни. Средното геометрично съотношение по метода на най-малките квадрати (90% ДИ) за гранулите в сравнение с таблетките е 0,951 (0,839; 1,08) за $AUC_{0-\infty}$ и 0,918 (0,750; 1,12) за C_{max} . Ефектът на храната върху абсорбцията на ивакафтор е сходен за двете лекарствени форми, т.е. таблетки и гранули.

Разпределение

Ивакафтор се свързва приблизително 99% с плазмените белтъци, основно с алфа-1-кисел гликопротеин и албумин. Ивакафтор не се свързва с човешките еритроцити.

След перорално приложение на ивакафтор 150 mg на всеки 12 часа в продължение на 7 дни при здрави доброволци след хранене средният (\pm SD) привиден обем на разпределение е 353 (122) l.

Биотрансформация

Ивакафтор се метаболизира в значителна степен при хора. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че ивакафтор се метаболизира основно чрез CYP3A. M1 и M6 са двата основни метаболита на ивакафтор при хора. M1 притежава приблизително една шеста от мощта на ивакафтор и се счита за фармакологично активен. M6 притежава по-малко от една петдесета от мощта на ивакафтор и не се счита за фармакологично активен.

Ефектът на потенциално намалената активност на CYP3A4 при пациенти, носители на варианта CYP3A4*22, върху експозицията на ивакафтор е неизвестен.

Елиминиране

След перорално приложение при здрави доброволци основната част от ивакафтор (87,8%) се елиминира с фецеса след метаболитно преобразуване. На основните метаболити M1 и M6 се пада приблизително 65% от общата елиминирана доза: 22% като M1 и 43% като M6. Има незначителна екскреция с урината на ивакафтор като непроменено изходно вещество. Привидният терминален полуживот е приблизително 12 часа след приложение на единична доза след хранене. Привидният клирънс (CL/F) на ивакафтор е сходен при здрави лица и пациенти с КФ. Средната стойност (\pm SD) на CL/F за единична доза 150 mg е 17,3 (8,4) l/час при здрави лица.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на ивакафтор обикновено е линейна по отношение на времето или дозата, варираща от 25 mg до 250 mg.

Специални популации

Чернодробно увреждане

След единична доза от 150 mg ивакафтор възрастните пациенти с умерено нарушена чернодробна функция (клас В по Child-Pugh, скор 7 до 9) имат сходна стойност на C_{max} на ивакафтор, (средна стойност [\pm SD] от 735 [331] ng/ml), но приблизително двукратно увеличение на $AUC_{0-\infty}$ на ивакафтор (средна стойност [\pm SD] от 16 800 [6140] ng*час/ml), в сравнение със здрави лица, съответстващи демографски. Симулации за прогнозиране на експозицията в стационарно състояние на ивакафтор показват, че чрез намаляване на дозата от 150 mg на всеки 12 часа на 150 mg веднъж дневно възрастните с умерено чернодробно увреждане биха имали сравними стойности на C_{min} в стационарно състояние с тези, получени с

доза от 150 mg на всеки 12 часа при възрастни без чернодробно увреждане. Въз основа на тези резултати се препоръчва изменена схема на монотерапия с Kalydexo за пациентите с умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Въздействието на тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh, скор 10 до 15) върху фармакокинетиката на ивакафтор не е проучено. Величината на повишението на експозицията при тези пациенти е неизвестна, но се очаква да е по-висока, отколкото се наблюдава при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Затова употребата на Kalydexo при пациенти с тежко чернодробно увреждане не се препоръчва, освен ако ползите не надвишават рисковете (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ивакафтор при пациенти с бъбречно увреждане. При едно фармакокинетично проучване при хора има минимално елиминиране на ивакафтор и неговите метаболити в урината (само 6,6% от общата радиоактивност се открива в урината). Има незначителна екскреция с урината на ивакафтор като непроменено изходно вещество (по-малко от 0,01% след единична перорална доза от 500 mg).

Не се препоръчва корекция на дозата при леко и умерено бъбречно увреждане. Препоръчва се обаче повишено внимание при приложение на ивакафтор на пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък или равен на 30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.4).

Расова принадлежност

Расовата принадлежност няма клинично значим ефект върху ФК на ивакафтор при пациенти от бялата (n=379) и останалите раси (n=29) въз основа на популационен ФК анализ.

Пол

Фармакокинетичните параметри на ивакафтор са подобни при мъжете и при жените.

Старческа възраст

Клиничните проучвания на монотерапия с ивакафтор не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали фармакокинетичните параметри са подобни на тези при по-младите възрастни.

Педиатрична популация

Прогнозираната експозиция на ивакафтор, основаваща се на наблюдаваните концентрации на ивакафтор при проучвания фаза 2 и фаза 3, определена с използване на популационен ФК анализ, е представена по възрастови групи в Таблица 7.

Таблица 7: Средна (SD) експозиция на ивакафтор по възрастови групи

| Възрастова група | Доза | C _{min, ss} (ng/ml) | AUC _{τ, ss} (ng*час/ml) |
|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 6- до под 12-месечни (5 kg до <7 kg)* | 25 mg на всеки 12 часа | 336 | 5410 |
| 6- до под 12-месечни (7 kg до <14 kg) | 50 mg на всеки 12 часа | 508 (252) | 9140 (4200) |
| 12- до под 24-месечни (7 kg до <14 kg) | 50 mg на всеки 12 часа | 440 (212) | 9050 (3050) |
| 12- до под 24-месечни (≥14 kg до <25 kg) | 75 mg на всеки 12 часа | 451 (125) | 9600 (1800) |
| 2- до 5-годишни (<14 kg) | 50 mg на всеки 12 часа | 577 (317) | 10500 (4260) |
| 2- до 5-годишни (≥14 kg до <25 kg) | 75 mg на всеки 12 часа | 629 (296) | 11300 (3820) |
| 6- до 11-годишни † (≥14 kg до <25 kg) | 75 mg на всеки 12 часа | 641 (329) | 10760 (4470) |
| 6- до 11-годишни † (≥25 kg) | 150 mg на всеки 12 часа | 958 (546) | 15300 (7340) |
| 12- до 17-годишни | 150 mg на всеки 12 часа | 564 (242) | 9240 (3420) |
| Възрастни (≥18-годишни) | 150 mg на всеки 12 часа | 701 (317) | 10700 (4100) |

* Стойности въз основа на данни от един единствен пациент; стандартни отклонения не се съобщават.

† Експозициите при 6- до 11-годишните са прогнози въз основа на симулации от популационния ФК модел с използване на данни, получени за тази възрастова група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Бременност и фертилитет

Ивакафтор се свързва с леки понижения на теглото на семенните мехурчета, понижение на индекса на общия фертилитет и броя на бременностите при женските, чифтосани с третирани мъжки, и със значими намаления на броя на жълтите тела и на имплантационните места с последващо намаление на средния брой на малките в поколението и средния брой жизнеспособни ембриони за поколение при третираните женски. Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) при находките за фертилитета дава ниво на експозиция приблизително 4 пъти системната експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага като монотерапия с ивакафтор на възрастни хора при максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ). Преминаване на ивакафтор през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове и зайци.

Пери- и постнатално развитие

Ивакафтор понижава индексите за преживяемост и лактация и причинява намаление на телесното тегло на малките. NOAEL за жизнеспособността и растежа при потомството дава ниво на експозиция приблизително 3 пъти системната експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага като монотерапия с ивакафтор на възрастни хора при МПДХ.

Проучвания при ювенилни животни

Находки на катаракта се наблюдават при ювенилни плъхове, третирани след раждането от ден 7-ми до 35-ти при нива на експозиция на ивакафтор 0,22 пъти МПДХ на базата на системната експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага като монотерапия с ивакафтор. Тази находка не е наблюдавана при фетуси, получени от плъхове майки, третирани с ивакафтор, в гестационни дни от 7-ми до 17-ти, при малки с експозиция на ивакафтор чрез погълнатото мляко до ден 20-ти след раждането, при 7-седмични плъхове или при 3,5- до 5-месечни кучета, третирани с ивакафтор. Потенциалната значимост на тези находки при хората е неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Силициев диоксид, колоиден безводен
Кроскармелоза натрий
Хипромелозен ацетат сукцинат
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Манитол
Захароза
Натриев лаурилсулфат (E487)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Доказано е, че след като се смеси, сместа е стабилна в продължение на един час.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Гранулите са опаковани в саше от биаксиално ориентиран полиетилен терефталат/полиетилен/фолио /полиетилен (BOPET/PE/Foil/PE).

Опаковка от 56 сашета (съдържа 4 индивидуални карти тип „портфейл“, всяка с по 14 сашета)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 юли 2012 г.
Дата на последно подновяване: 28 април 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Обединено кралство

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

| Описание | Срок |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Дългосрочно проучване за ефикасност за сравняване на прогресията на заболяването при деца с КФ, които имат определена водеща до каналопатия мутация на CFTR гена и са на възраст от 2 до 5 години при започване на лечението с Kalydeco, с прогресията на заболяването при успоредна, съответстваща кохорта от деца с КФ, които никога не са получавали лечение с Kalydeco.</p> | <p>Междинен анализ 1: декември 2017 г. Междинен анализ 2: декември 2019 г. Междинен анализ 3: декември 2021 г. Окончателен доклад: декември 2023 г.</p> |

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ – ОПАКОВКА ОТ 56 ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaludeso 150 mg филмирани таблетки
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 150 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Приемайте с храна, съдържаща мазнини.

Не разчупвайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kalydeco 150 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ – ОПАКОВКА ОТ 56 ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kalydenco 150 mg таблетки
ивакафтор

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР-КАРТА – ОПАКОВКА ОТ 28 ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaludeso 150 mg филмирани таблетки
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 150 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар.

Приемайте го с храна, съдържаща мазнини.

Не разчупвайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.

Затворете, като приберете навътре капачето

Отворете

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kalydeco 150 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕР-КАРТА – ОПАКОВКА ОТ 28 ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kalydесо 150 mg филмирани таблетки
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка Kalydесо съдържа 150 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар.

Приемайте го с храна, съдържаща мазнини.

Не разчупвайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.

пн вт ср чт пт сб нд

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ – ОПАКОВКА ОТ 28 ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kalydесо 150 mg таблетки
ивакафтор

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kalydесо 150 mg филмирани таблетки
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 150 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Приемайте с храна, съдържаща мазнини.

Не разчупвайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kalydeco 150 mg таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaludeso 150 mg филмирани таблетки
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 150 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kalydco 25 mg гранули в саше
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяко саше с гранули съдържа 25 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше

56 сашета

4 индивидуални карти тип „портфейл“, всяка с по 14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Смесете цялото съдържание на сашето с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура, и консумирайте цялото количество.

Консумирайте до един час след смесване, точно преди или след основно хранене или закуска, богати на мазнини.

Повдигнете тук, за да отворите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kalydeco 25 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaludeco 25 mg гранули в саше
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяко саше с гранули съдържа 25 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше

14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Смесете цялото съдържание на едно саше с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура, и консумирайте цялото количество.

Консумирайте до един час след смесване, точно преди или след основно хранене или закуска, богати на мазнини.

Използвайте всичките дози за 7 дни, преди да започнете нова карта тип „портфейл“.

Сутрин

Вечер

пн вт ср чт пт сб нд

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kaludeco 25 mg гранули
ивакафтор
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaludeso 50 mg гранули в саше
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяко саше с гранули съдържа 50 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше

56 сашета

4 индивидуални карти тип „портфейл“, всяка с по 14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Смесете цялото съдържание на сашето с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура, и консумирайте цялото количество.

Консумирайте до един час след смесване, точно преди или след основно хранене или закуска, богати на мазнини.

Повдигнете тук, за да отворите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kalydeco 50 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaludeso 50 mg гранули в саше
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяко саше с гранули съдържа 50 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше

14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Смесете цялото съдържание на едно саше с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура, и консумирайте цялото количество.

Консумирайте до един час след смесване, точно преди или след основно хранене или закуска, богати на мазнини.

Използвайте всичките дози за 7 дни, преди да започнете нова карта тип „портфейл“.

Сутрин

Вечер

пн вт ср чт пт сб нд

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kaludeco 50 mg гранули
ивакафтор
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kaludeso 75 mg гранули в саше
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяко саше с гранули съдържа 75 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше

56 сашета

4 индивидуални карти тип „портфейл“, всяка с по 14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Смесете цялото съдържание на сашето с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура, и консумирайте цялото количество.

Консумирайте до един час след смесване, точно преди или след основно хранене или закуска, богати на мазнини.

Повдигнете тук, за да отворите.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Kalydeco 75 mg гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kalydco 75 mg гранули в саше
ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяко саше с гранули съдържа 75 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше

14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Указания за употреба

Смесете цялото съдържание на едно саше с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура, и консумирайте цялото количество.

Консумирайте до един час след смесване, точно преди или след основно хранене или закуска, богати на мазнини.

Използвайте всичките дози за 7 дни, преди да започнете нова карта тип „портфейл“.

Сутрин

Вечер

пн вт ср чт пт сб нд

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/782/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kaludeso 75 mg гранули
ивакафтор
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Kalydeco 150 mg филмирани таблетки ивакафтор (ivacaftor)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kalydeco и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kalydeco
3. Как да приемате Kalydeco
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kalydeco
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kalydeco и за какво се използва

Kalydeco съдържа активната съставка ивакафтор. Ивакафтор действа на нивото на регулатора на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (CFTR), белтък, който образува канал на клетъчната повърхност, позволяващ движението на частици, като например хлорни йони, навътре и навън от клетката. Поради мутации на гена *CFTR* (вижте по-долу), движението на хлорните йони е ограничено при хора с кистозна фиброза (КФ). Ивакафтор помага на някои от белтъците CFTR с отклонения да се отварят по-често, за да се подобри движението на хлорните йони навътре и навън от клетката.

Таблетките Kalydeco са предназначени за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години и с тегло 25 kg или повече с кистозна фиброза (КФ), които имат *R117H CFTR* мутация или една от следните водещи до каналопатии мутации на *CFTR* гена: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* или *S549R*.

Таблетките Kalydeco могат също да се използват в комбинация с таблетки тезакафтор/ивакафтор за лечението на възрастни и юноши на 12 и повече години с КФ, които имат две *F508del* мутации в *CFTR* гена (хомозиготни за мутацията *F508del*), или които имат мутация *F508del* и определени други втори мутации (хетерозиготни за мутацията *F508del*). Ако Ви е предписано да приемате Kalydeco с тезакафтор/ивакафтор, прочетете листовката на тезакафтор/ивакафтор. Тя съдържа важна информация за това как да се приемат тези две лекарства.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kalydeco

Не приемайте Kalydeco:

- ако сте алергични към ивакафтор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

- Говорете с Вашия лекар, ако имате или преди това сте имали чернодробни проблеми. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата.
- При някои хора, приемащи Kalydeco (самостоятелно или в комбинация с тезакафтор/ивакафтор), се наблюдават повишени чернодробни ензими в кръвта. Веднага кажете на Вашия лекар, ако имате някои от тези симптоми, които могат да са признаци на чернодробни проблеми:
 - болка или дискомфорт в горната дясна част на корема
 - пожълтяване на кожата или на бялото на очите
 - загуба на апетит
 - гадене или повръщане
 - тъмна урина.Преди и по време на лечението, особено през първата година и по-специално ако Вашите кръвни изследвания показват повишени чернодробни ензими в миналото, Вашият лекар ще направи някои кръвни изследвания, за да провери черния Ви дроб.
- Говорете с Вашия лекар, ако имате или преди сте имали бъбречни проблеми.
- Kalydeco (самостоятелно или в комбинация с тезакафтор/ивакафтор) не се препоръчва, ако сте претърпели трансплантация на орган.
- При някои деца и юноши, лекувани с Kalydeco (самостоятелно или в комбинация с тезакафтор), се наблюдава аномалия на очната леща (перде), без да се повлиява зрението. Вашият лекар може да извърши очни прегледи преди и по време на лечението.
- Kalydeco (самостоятелно или в комбинация с тезакафтор/ивакафтор) трябва да се прилага само ако имате една от мутациите на *CFTR* гена, указани в точка 1 („Какво представлява Kalydeco и за какво се използва“).

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца под 6-месечна възраст, тъй като не е известно дали ивакафтор е безопасен и ефикасен при тези деца.

Не давайте това лекарство в комбинация с тезакафтор/ивакафтор на деца под 12-годишна възраст, тъй като не е известно дали те са безопасни и ефикасни за тях.

Други лекарства и Kalydeco

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате или наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Някои лекарства могат да повлияят начина, по който действа Kalydeco, или да повишат вероятността да получите нежелани реакции. По-специално, информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства. Вашият лекар може да реши да коригира дозата или да реши, че се нуждаете от допълнителни прегледи.

- противогъбични лекарства като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол и флуконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции
- антибактериални средства като телитромицин, кларитромицин, еритромицин, рифампицин и рифабутин, използвани за лечение на бактериални инфекции
- антиконвулсивни лекарства като фенобарбитал, карбамазепин и фенитоин, използвани за лечение на епилептични припадъци
- билкови лекарства като жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

- имуносупресори като циклоспорин, такролимус, еверолимус и сиролимус, използвани след органна трансплантация
- сърдечни гликозиди като дигоксин, използвани за лечение на лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност и неправилен сърдечен ритъм, наречен предсърдно мъждене
- антикоагуланти като варфарин, използвани за предотвратяване на образуването или нарастването на кръвни съсиреци в кръвта и кръвоносните съдове
- лекарства за диабет като глимепирид и глипизид, използвани за понижаване на нивата на кръвната захар.

Kalydeco с храна и напитки

Избягвайте храни или напитки, съдържащи грейпфрут или севилски портокали, по време на лечението с Kalydeco, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на Kalydeco, като повишат количеството ивакафтор във Вашия организъм.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Може би ще бъде по-добре да избягвате да използвате Kalydeco по време на бременност, ако е възможно, и Вашият лекар ще Ви помогне да решите какво е най-добре за Вас и Вашето дете.

Не е известно дали ивакафтор се екскретира в кърмата. Ако планирате да кърмите, попитайте Вашия лекар за съвет, преди да приемате Kalydeco. Вашият лекар ще реши дали да препоръча да спрете да кърмите или да спрете терапията с ивакафтор. Вашият лекар ще вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за Вас.

Шофиране и работа с машини

Kalydeco може да Ви накара да се почувствате замаяни. Ако се почувствате замаяни, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с машини.

Важна информация за съдържанието на Kalydeco

Kalydeco съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Kalydeco съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Kalydeco

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза Kalydeco е една таблетка от 150 mg на всеки 12 часа (общо 2 таблетки: 300 mg дневно).

Препоръчителната доза Kalydeco в комбинация с тезакафтор/ивакафтор е една таблетка тезакафтор/ивакафтор сутрин и една таблетка Kalydeco 150 mg вечер. Приемайте таблетките приблизително през 12 часа.

Трябва да продължите да използвате всички други лекарства, които използвате, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете някои от тях.

Ако имате чернодробни проблеми, умерени или тежки, може да се наложи Вашият лекар да намали дозата на Вашите таблетки, тъй като Вашият черен дроб няма да очисти лекарството толкова бързо, колкото при хора с нормална чернодробна функция.

Употреба при деца

Други форми на това лекарство (гранули в саше) са по-подходящи за деца под 6-годишна възраст. Попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Kalydeco е за перорално приложение.

Поглъщайте таблетката цяла. Не разчупвайте, не дъвчете и не разтваряйте таблетките. Приемайте таблетките Kalydeco с храна, която съдържа мазнини.

Основни хранения или закуски, които съдържат мазнини, са ястията, приготвени с масло или различни видове олио, или съдържащите яйца. Други храни, съдържащи мазнини, са:

- сирене и кашкавал, пълномаслено мляко, млечни продукти от пълномаслено мляко, кисело мляко, шоколад
- месо, мазна риба
- авокадо, хумус, продукти на соева основа (тофу)
- ядки, съдържащи мазнини хранителни блокчета или напитки.

Ако сте приели повече от необходимата доза Kalydeco

Можете да получите нежелани реакции, включително упоменатите в точка 4 по-долу. Ако това е така, потърсете Вашия лекар или фармацевт за съвет. Ако е възможно, носете Вашето лекарство и тази листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Kalydeco

Вземете пропуснатата доза, ако са изминали по-малко от 6 часа от момента, в който сте я пропуснали. В противен случай, изчакайте до следващата доза по схемата, както нормално бихте направили. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Kalydeco

Приемайте Kalydeco толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар. Не спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва за това. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозните нежелани реакции включват болка в стомаха (корема) и повишени чернодробни ензими в кръвта. Говорете незабавно с Вашия лекар, ако получите някои от тези нежелани реакции.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на горните дихателни пътища (настинка), включително възпалено гърло и запушен нос
- главоболие
- замаяност
- диария
- обрив

- промени във вида на бактериите в храчките.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- хрема
- болка в ухото, ушен дискомфорт
- звънене в ушите
- зачервяване на вътрешността на ухото
- нарушение на вътрешното ухо (замайване или световъртеж)
- запушване на синусите
- зачервяване на гърлото
- бучка в гърдата
- гадене.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- запушване на ухото
- възпаление на гърдата
- нарастване на гърдата при мъже
- изменения или болка в гърдното зърно.

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са подобни на тези, наблюдавани при възрастните. Повишени чернодробни ензими в кръвта обаче се наблюдават по-често при малки деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kalydeco

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kalydeco

Активно вещество: ивакафтор. Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg от ивакафтор.

Други съставки:

- Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, хипромелозен ацетат сукцинат, кроскармелоза натрий, натриев лаурилсулфат (E487), силициев диоксид, колоиден безводен, и магнезиев стеарат.

- Покритие: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол (PEG 3350), талк, индигокармин алуминиев лак (E132) и карнаубски восък.
- Печатно мастило: шеллак, черен железен диоксид (E172), пропиленгликол (E1520) и разтвор на амоняк, концентриран.

Вижте края на точка 2 - „Важна информация за съдържанието на Kalydeco“.

Как изглежда Kalydeco и какво съдържа опаковката

Kalydeco 150 mg филмирани таблетки са светлосини таблетки с формата на капсула с размер 16,5 mm x 8,4 mm, с отпечатано „V 150“ с черно мастило от едната страна и без надпис от другата.

Kalydeco се предлага в следните опаковки:

- Опаковка с блистер-карти, съдържаща 28 филмирани таблетки
- Опаковка с блистери, съдържаща 56 филмирани таблетки
- Бутилка, съдържаща 56 филмирани таблетки

Притежател на разрешението за употреба

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия
Тел.: +353 (0)1 761 7299

Производител

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Обединено кралство

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Листовка: информация за пациента

Kalydeco 25 mg гранули в саше
Kalydeco 50 mg гранули в саше
Kalydeco 75 mg гранули в саше
ивакафтор (ivacaftor)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вашето дете да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вашето дете информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kalydeco и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Kalydeco
3. Как се приема Kalydeco
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kalydeco
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kalydeco и за какво се използва

Kalydeco съдържа активната съставка ивакафтор. Ивакафтор действа на нивото на регулатора на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (CFTR), белтък, който образува канал на клетъчната повърхност, позволяващ движението на частици, като например хлорни йони, навътре и навън от клетката. Поради мутации на гена *CFTR* (вижте по-долу), движението на хлорните йони е ограничено при хора с кистозна фиброза (КФ). Ивакафтор помага на някои от белтъците *CFTR* с отклонения да се отварят по-често, за да се подобри движението на хлорните йони навътре и навън от клетката.

Гранулите Kalydeco са предназначени за лечение на бебета и деца на възраст 6 и повече месеца и с тегло от 5 kg до под 25 kg с кистозна фиброза (КФ), които имат *R117H CFTR* мутация или една от следните водещи до каналопатии мутации на *CFTR* гена: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* или *S549R*.

2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Kalydeco

Да не се приема Kalydeco

- ако Вашето дете е алергично към ивакафтор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

- Говорете с лекаря на Вашето дете, ако детето Ви има или преди това е имало чернодробни проблеми. Може да се наложи лекарят на Вашето дете да коригира дозата му.
- При някои хора, приемащи Kalydeco, се наблюдават повишени чернодробни ензими в кръвта. Веднага кажете на лекаря на Вашето дете, ако то има някои от тези симптоми, които могат да са признаци на чернодробни проблеми:
 - болка или дискомфорт в горната дясна част на корема
 - пожълтяване на кожата или на бялото на очите
 - загуба на апетит
 - гадене или повръщане
 - тъмна урина.Преди и по време на лечението на Вашето дете, особено през първата година и по-специално ако кръвните изследвания показват чернодробни ензими в миналото, лекарят на Вашето дете ще направи някои кръвни изследвания, за да провери черния му дроб.
- Говорете с лекаря на Вашето дете, ако Ви е известно, че то има или преди това е имало бъбречни проблеми.
- Kalydeco не се препоръчва за пациенти, които са претърпели трансплантация на орган.
- При някои деца и юноши по време на лечението се наблюдава аномалия на очната леща (перде), без да се повлиява зрението. Лекарят на Вашето дете може да проведе очни прегледи преди и по време на лечението с ивакафтор.

Деца

Не давайте това лекарство на деца под 6-месечна възраст, тъй като не е известно дали ивакафтор е безопасен и ефикасен при тези деца.

Други лекарства и Kalydeco

Трябва да кажете на лекаря на Вашето дете или фармацевта, ако то използва, наскоро е използвало или е възможно да използва други лекарства. Някои лекарства могат да повлияят начина, по който действа Kalydeco, или да повишат вероятността да получите нежелани реакции. По-специално, информирайте лекаря на Вашето дете, ако то приема някое от изброените по-долу лекарства. Лекарят на Вашето дете може да реши да коригира дозата му или да реши, че са нужни допълнителни прегледи.

- противогъбични лекарства като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол и флуконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции
- антибактериални средства като телитромицин, кларитромицин, еритромицин, рифампицин и рифабутин, използвани за лечение на бактериални инфекции
- антиконвулсивни лекарства като фенобарбитал, карбамазепин и фенитоин, използвани за лечение на епилептични припадъци
- билкови лекарства като жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)
- имunosупресори като циклоспорин, такролимус, еверолимус и сиролимус, използвани след органна трансплантация
- сърдечни гликозиди като дигоксин, използвани за лечение на лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност и неправилен сърдечен ритъм, наречен предсърдно мъждене
- антикоагуланти като варфарин, използвани за предотвратяване на образуването или нарастването на кръвни съсиреци в кръвта и кръвоносните съдове
- лекарства за диабет като глимепирид и глипизид, използвани за понижаване на нивата на кръвната захар.

Kalydeco с храна и напитки

Избягвайте да давате на Вашето дете храни или напитки, съдържащи грейпфрут или севилски портокали по време на лечението с Kalydeco, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на Kalydeco, като повишат количеството ивакафтор в организма му.

Шофиране и работа с машини

Kalydeco може да причини замаяност на Вашето дете. Ако детето Ви почувства замаяност, се препоръчва да не кара колело или да прави каквото и да е, което изисква цялото му внимание.

Важна информация за съдържанието на Kalydeco

Kalydeco съдържа лактоза. Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че то има непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди детето Ви да вземе това лекарство.

Kalydeco съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се приема Kalydeco

Винаги давайте това лекарство на Вашето дете точно както Ви е казал неговият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря на Вашето дете.

Лекарят на Вашето дете ще определи правилната доза за детето. Вашето дете трябва да продължи да приема всички други лекарства, освен ако лекарят на Вашето дете не му каже да спре някои от тях.

Препоръки за прилагане на Kalydeco са дадени в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за прилагане за деца на възраст 6 месеца и по-големи

| Тегло | Доза | Обща дневна доза |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| От 5 kg до под 7 kg | Едно саше от 25 mg гранули, приемано през устата на всеки 12 часа с храна, богата на мазнини | 50 mg |
| От 7 kg до под 14 kg | Едно саше от 50 mg гранули, приемано през устата на всеки 12 часа с храна, богата на мазнини | 100 mg |
| От 14 kg до под 25 kg | Едно саше от 75 mg гранули приемано през устата на всеки 12 часа с храна, богата на мазнини | 150 mg |
| 25 kg или повече | Вижте листовката на Kalydeco таблетки | |

Ако Вашето дете има умерени или тежки чернодробни проблеми, може да се наложи лекарят на Вашето дете да намали дозата Kalydeco, тъй като черният дроб на детето Ви няма да изчиства лекарството толкова бързо, колкото при децата с нормална чернодробна функция.

- **Умерени чернодробни проблеми:** дозата може да се понижи до половината от указаната в горната таблица доза, тоест едно саше веднъж дневно.
- **Тежки чернодробни проблеми:** употребата не се препоръчва, но лекарят на Вашето дете ще реши дали е подходящо за детето да употребява това лекарство, в който случай дозата (както е указана в горната таблица) трябва да се понижи до едно саше през ден.

Kalydeco е за перорално приложение.

Всяко саше е само за еднократна употреба.

Как да давате Kalydeco на Вашето дете:

- Хванете сашето с гранули, така че пунктираната линия за отрязване да е отгоре.
- Леко разклатете сашето, за да се събере съдържанието му.
- Откъснете или отрежете сашето по пунктираната линия.
- Смесете цялото съдържание на едно саше с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност. Храната или течността трябва да са със стайна или по-ниска температура. Някои примери за подходящи за възрастта меки храни или течности са плодово или зеленчуково пюре, кисело мляко, ябълково пюре, вода, мляко, кърма, мляко на прах за кърмачета или сок.
- След като смесите продукта, дайте го веднага на Вашето дете. Ако това не е възможно, дайте го в рамките на следващия един час след смесването. Внимавайте цялата смес да бъде приета веднага.
- Непосредствено преди или непосредствено след приложението трябва да се приеме основно хранене или закуска, богати на мазнини (някои примери са дадени по-долу).

Основни хранения и закуски, които съдържат мазнини, са ястията, приготвени с масло или различни видове олио, или съдържащите яйца. Други храни, съдържащи мазнини, са:

- сирене и кашкавал, пълномаслено мляко, млечни продукти от пълномаслено мляко, кисело мляко, кърма, мляко на прах за кърмачета, шоколад
- месо, мазна риба
- авокадо, хумус, продукти на соева основа (тофу)
- ядки, съдържащи мазнини, хранителни блокчета или напитки.

Ако Вашето дете е приело повече от необходимата доза Kalydeco

Вашето дете може да получи нежелани реакции, включително упоменатите в точка 4 по-долу. Ако това е така, потърсете лекаря на Вашето дете или фармацевта за съвет. Ако е възможно, носете лекарството на Вашето дете и тази листовка със себе си.

Ако Вашето дете е пропуснало да приеме Kalydeco

Дайте пропуснатата доза, ако са изминали по-малко от 6 часа от момента, в който Вашето дете я е пропуснало. В противен случай изчакайте до следващата доза на Вашето дете по схемата, както нормално бихте направили. Не давайте на Вашето дете двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели да давате Kalydeco на Вашето дете

Давайте Kalydeco на Вашето дете толкова дълго, колкото е препоръчал неговият лекар. Не спирайте, освен ако лекарят на Вашето дете не Ви посъветва за това. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозните нежелани реакции включват болка в стомаха (корема) и повишени чернодробни ензими в кръвта. Обадете се незабавно на лекаря на Вашето дете, ако то получи някои от тях.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на горните дихателни пътища (настинка), включително възпалено гърло и запушен нос

- главоболие
- замаяност
- диария
- обрив
- промени във вида на бактериите в храчките.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- хрема
- болка в ухото, ушен дискомфорт
- звънене в ушите
- зачервяване на вътрешността на ухото
- нарушение на вътрешното ухо (замайване или световъртеж)
- запушване на синусите
- зачервяване на гърлото
- бучка в гърдата.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- запушване на ухото
- възпаление на гърдата
- нарастване на гърдата при мъже
- изменения или болка в гръдното зърно.

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са подобни на тези, наблюдавани при възрастните. Повишени чернодробни ензими в кръвта обаче се наблюдават по-често при малки деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря или фармацевта на Вашето дете. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kalydeco

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Доказано е, че след като се смеси, сместа е стабилна в продължение на един час.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kalydeco

Kalydeco 25 mg гранули в саше:

Активно вещество: ивакафтор. Всяко саше съдържа 25 mg ивакафтор.

Kalydeco 50 mg гранули в саше:

Активно вещество: ивакафтор. Всяко саше съдържа 50 mg ивакафтор.

Kalydeco 75 mg гранули в саше:

Активно вещество: ивакафтор. Всяко саше съдържа 75 mg ивакафтор.

Други съставки: силициев диоксид, колоиден безводен, кроскармелоза натрий, хипромелозен ацетат сукцинат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, манитол, захароза и натриев лаурилсулфат (E487).

Вижте края на точка 2 - „Важна информация за съдържанието на Kalydeco“.

Как изглежда Kalydeco и какво съдържа опаковката

Kalydeco 25 mg гранули в саше са бели до почти бели гранули.

Kalydeco 50 mg гранули в саше са бели до почти бели гранули.

Kalydeco 75 mg гранули в саше са бели до почти бели гранули.

Гранулите се предоставят в сашета.

- Опаковка от 56 сашета (съдържа 4 индивидуални карти тип „портфейл“, всяка с по 14 сашета).

Притежател на разрешението за употреба

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия
Тел.: +353 (0)1 761 7299

Производител

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Обединено кралство

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.