

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kalydeco 75 mg филмирани таблетки  
Kalydeco 150 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Kalydeco 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg ивакафтор (ivacaftor).

*Помощно вещество с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 83,6 mg лактоза монохидрат.

Kalydeco 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ивакафтор (ivacaftor).

*Помощно вещество с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 167,2 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

### Kalydeco 75 mg филмирани таблетки

Светлосини, филмирани таблетки с формата на капсула, с отпечатано „V 75” с черно мастило от едната страна и без надпис от другата страна (12,7 mm × 6,8 mm таблетка с модифицирана форма).

### Kalydeco 150 mg филмирани таблетки

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 × 8,4 mm таблетка с модифицирана форма).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Таблетките Kalydeco са показани:

- Като монотерапия 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) в гена на трансмембрания регулатор на проводимостта при кистозна фиброза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* или *S549R* (вж. точка 4.4 и 5.1).

- В комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор таблетки за лечението на възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години с кистозна фиброза (КФ), които са хомозиготни за *F508del* мутацията или които са хетерозиготни за *F508del* мутацията, 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*.
- В комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор таблетки за лечението на възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години с кистозна фиброза (КФ), които имат най-малко една *F508del* мутация в *CFTR* гена (вж. точка 5.1).

## 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

При възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години трябва да се прилагат дози в съответствие с Таблица 1.

**Таблица 1. Препоръки за дозиране**

	Сутрин	Вечер
<b>Ивакафтор като монотерапия</b>		
6 и повече години, ≥ 25 kg	Една таблетка ивакафтор 150 mg	Една таблетка ивакафтор 150 mg
<b>Ивакафтор в комбинация с тезакафтор/ивакафтор</b>		
От 6 до < 12 години, < 30 kg	Една таблетка тезакафтор 50 mg/ ивакафтор 75 mg	Една таблетка ивакафтор 75 mg
От 6 до < 12 години, ≥ 30 kg	Една таблетка тезакафтор 100 mg/ ивакафтор 150 mg	Една таблетка ивакафтор 150 mg
12 и повече години	Една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg	Една таблетка ивакафтор 150 mg
<b>Ивакафтор в комбинация с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор</b>		
От 6 до < 12 години, < 30 kg	Две таблетки ивакафтор 37,5 mg/тезакафтор 25 mg/елексакафтор 50 mg	Една таблетка ивакафтор 75 mg
От 6 до < 12 години, ≥ 30 kg	Две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg	Една таблетка ивакафтор 150 mg
12 и повече години	Две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg	Една таблетка ивакафтор 150 mg

Сутрешната и вечерната доза трябва да се приемат приблизително през 12 часа с храна, съдържаща мазнини (вж. „Начин на приложение“).

### Пропуснатата доза

Ако са изминали 6 или по-малко часа от пропуснатата сутрешна или вечерна доза, пациентът трябва да бъде посъветван да я приеме веднага, щом е възможно, и след това да приеме следващата доза в обичайното време. 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.

Пациентите, получаващи Kalydесо в комбинирана схема, трябва да бъдат посъветвани да не приемат повече от една доза от всеки от лекарствените продукти едновременно.

*Съпътстващо приложение на инхибитори на СУР3А*

Когато се прилага едновременно с умерени или силни инхибитори на СУР3А, или като монотерапия, или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, дозата трябва да се намали (вж. Таблица 2 за препоръчителната доза). Интервалите на прилагане трябва да се променят според клиничния отговор и поносимостта (вж. точка 4.4 и 4.5).

**Таблица 2: Препоръки за прилагане при съпътстваща употреба с умерени или силни инхибитори на СУР3А**

	<b>Умерени инхибитори на СУР3А</b>	<b>Силни инхибитори на СУР3А</b>
<b>Ивакафтор като монотерапия</b>		
6 и повече години, ≥ 25 kg	Сутрин една таблетка ивакафтор 150 mg веднъж дневно.  Без вечерна доза.	Сутрин една таблетка ивакафтор 150 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.  Без вечерна доза.
<b>Ивакафтор в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор</b>		
От 6 до < 12 години, < 30 kg	Редувайте всяка сутрин: - една таблетка тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg първия ден - една таблетка ивакафтор 75 mg на следващия ден Продължете да редувате таблетките всеки ден.  Без вечерна доза.	Сутрин една таблетка тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.  Без вечерна доза.
От 6 до < 12 години, ≥ 30 kg	Редувайте всяка сутрин: - една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно първия ден - една таблетка ивакафтор 150 mg на следващия ден Продължете да редувате таблетките всеки ден.  Без вечерна доза.	Сутрин една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.  Без вечерна доза.
12 и повече години	Редувайте всяка сутрин: - една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg първия ден - една таблетка ивакафтор 150 mg на следващия ден Продължете да редувате таблетките всеки ден.  Без вечерна доза.	Сутрин една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.  Без вечерна доза.

	Умерени инхибитори на СУРЗА	Силни инхибитори на СУРЗА
<b>Ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор</b>		
От 6 до < 12 години, < 30 kg	Редувайте всяка сутрин: - две таблетки ивакафтор 37,5 mg/тезакафтор 25 mg/елексакафтор 50 mg първия ден - една таблетка ивакафтор 75 mg на следващия ден Продължете да редувате таблетките всеки ден.  Без вечерна доза.	Сутрин две таблетки ивакафтор 37,5 mg/тезакафтор 25 mg/елексакафтор 50 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.  Без вечерна доза.
От 6 до < 12 години, ≥ 30 kg	Редувайте всяка сутрин: - две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg първия ден - една таблетка ивакафтор 150 mg на следващия ден Продължете да редувате таблетките всеки ден.  Без вечерна доза.	Сутрин две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.  Без вечерна доза.
12 и повече години	Редувайте всяка сутрин: - две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg първия ден - една таблетка ивакафтор 150 mg на следващия ден Продължете да редувате таблетките всеки ден.  Без вечерна доза.	Сутрин две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни.  Без вечерна доза.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Наличните данни за пациенти в старческа възраст, лекувани с ивакафтор (прилаган като монотерапия или в комбинирана схема), са много ограничени. Не се изисква корекция на дозата специално за тази популация пациенти (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. точка 4.4 и 5.2.)

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата за ивакафтор като монотерапия или в комбинирана схема при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh).

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) дозата ивакафтор като монотерапия трябва да се намали до 150 mg веднъж дневно.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) дозата ивакафтор като монотерапия трябва да се намали до 150 mg през ден или по-рядко.

При употреба като вечерна доза в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор вижте Таблица 3 относно препоръки за схемата на прилагане.

**Таблица 3: Препоръки за прилагане при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане**

	<b>Умерено (Клас В по Child-Pugh)</b>	<b>Тежко (Клас С по Child-Pugh)</b>
<b>Ивакафтор като монотерапия</b>		
6 и повече години, ≥ 25 kg	Сутрин една таблетка ивакафтор 150 mg веднъж дневно.  Без вечерна доза.	Препоръчва се да не се използва, освен ако не се очаква ползите да превишават рисковете.  Ако се използва: сутрин една таблетка ивакафтор 150 mg през ден или по-рядко.  Интервалът на прилагане трябва да се променя според клиничния отговор и поносимостта.  Без вечерна доза.
<b>Ивакафтор в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор</b>		
От 6 до < 12 години, < 30 kg	Сутрин една таблетка тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg веднъж дневно.  Без вечерна доза.	Препоръчва се да не се използва, освен ако не се очаква ползите да превишават рисковете.  Ако се използва: сутрин една таблетка тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg веднъж дневно или по-рядко.  Интервалът на прилагане трябва да се променя според клиничния отговор и поносимостта.  Без вечерна доза.

	<b>Умерено (Клас В по Child-Pugh)</b>	<b>Тежко (Клас С по Child-Pugh)</b>
От 6 до < 12 години, ≥ 30 kg	Сутрин една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно.  Без вечерна доза.	Препоръчва се да не се използва, освен ако не се очаква ползите да превишават рисковете.  Ако се използва: сутрин една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно или по-рядко.  Интервалът на прилагане трябва да се променя според клиничния отговор и поносимостта.  Без вечерна доза.
12 и повече години	Сутрин една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно.  Без вечерна доза.	Препоръчва се да не се използва, освен ако не се очаква ползите да превишават рисковете.  Ако се използва: сутрин една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно или по-рядко.  Интервалът на прилагане трябва да се променя според клиничния отговор и поносимостта.  Без вечерна доза.
<b>Ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор</b>		
От 6 до < 12 години, < 30 kg	Употребата не се препоръчва. Употребата трябва да се обмисля само когато има категорична медицинска необходимост и се очаква ползите да превишават рисковете.  Ако се използва: редувайте всеки ден между две таблетки ивакафтор 37,5 mg/ тезакафтор 25 mg/ елексакафтор 50 mg и една таблетка ивакафтор 37,5 mg/ тезакафтор 25 mg/ елексакафтор 50 mg.  Без вечерна доза.	Не трябва да се използва.

	<b>Умерено (Клас В по Child-Pugh)</b>	<b>Тежко (Клас С по Child-Pugh)</b>
От 6 до < 12 години, ≥ 30 kg	<p>Препоръчва се да не се използва. Употребата трябва да се обмисля само когато има категорична медицинска необходимост и се очаква ползите да превишават рисковете.</p> <p>Ако се използва: редувайте всеки ден между две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg /елексакафтор 100 mg и една таблетка ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg /елексакафтор 100 mg.</p> <p>Без вечерна доза.</p>	Не трябва да се използва.
12 и повече години	<p>Препоръчва се да не се използва. Употребата трябва да се обмисля само когато има категорична медицинска необходимост и се очаква ползите да превишават рисковете.*</p> <p>Ако се използва: редувайте всеки ден между две таблетки ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg /елексакафтор 100 mg и една таблетка ивакафтор 75 mg/тезакафтор 50 mg /елексакафтор 100 mg.</p> <p>Без вечерна доза.</p>	Не трябва да се използва.*

\* Вижте точка 4.4 и 4.8

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ивакафтор не са установени при деца под 4-месечна възраст като монотерапия, нито в комбинация с тезакафтор/ивакафтор при деца под 6-годишна възраст, нито в комбинация с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор при деца под 6-годишна възраст. 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.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетките цели. Таблетките не трябва да се дъвчат, раздробяват или разчупват преди поглъщане, тъй като за момента липсват клинични данни в подкрепа на други начини на приложение.

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



По време на лечението трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут (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 подобрение на ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> след 16 седмици лечение с ивакафтор в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). Затова не се препоръчва употребата на ивакафтор като монотерапия при тези пациенти.

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

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

#### Повишени трансаминази и чернодробно увреждане

При пациент с цироза и портална хипертония се съобщава за чернодробна недостатъчност, налагаща трансплантация, докато е получавал ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор. Използвайте с повишено внимание при пациенти с вече съществуващо напреднало чернодробно заболяване (напр. цироза, портална хипертония) и само ако ползите превишават рисковете. Ако се използва при такива пациенти, те трябва да бъдат внимателно проследявани след започване на лечението (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

Умерено повишение на трансаминазите (аланин трансаминазата [alanine transaminase - ALT] или аспартат трансаминазата [aspartate transaminase - AST]) е често срещано при лица с КФ. При някои пациенти, лекувани с ивакафтор като монотерапия и с комбинирани схеми с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, се наблюдават повишени трансаминази. При пациенти, приемащи ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, тези повишения понякога се свързват със съпътстващи повишения на общия билирубин. Затова за всички пациенти се препоръчват измервания на трансаминазите (ALT и AST) и общия билирубин преди започване на ивакафтор на всеки 3 месеца през първата година на лечение и ежегодно след това. За всички пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или повишения на трансаминазите трябва да се помисли за по-често наблюдение на чернодробните функционални показатели. В случай на значителни повишения на трансаминазите (напр. пациенти с ALT или AST  $> 5 \times$  горната граница на нормата (*upper limit of normal* – ULN), или ALT или AST  $> 3 \times$  ULN с билирубин  $> 2 \times$  ULN приложението трябва да бъде прекъснато и внимателно да се проследят лабораторните изследвания, докато отклоненията се нормализират. След изчезване на повишенията на трансаминазите трябва да се обмислят ползите и рисковете от възобновяване на лечението (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

### 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. Пациентите с тежко чернодробно увреждане не трябва да се лекуват с ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор (вж. Таблица 3 и точка 4.2, 4.8 и 5.2).

При пациенти с умерено чернодробно увреждане не се препоръчва употребата на ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор. Лечението трябва да се обмисли само когато има ясна медицинска необходимост и се очаква ползите да надвишават рисковете. Ако се използва, това трябва да става с повишено внимание с намалена доза (вж. Таблица 3 и точка 4.2, 4.8 и 5.2).

### Бъбречно увреждане

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

### Пациенти след органна трансплантация

Ивакафтор или като монотерапия, или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор 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.

### Събития на обрив

Честотата на събитията на обрив с ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор е по-висока при жените, отколкото при мъжете, особено при жените, приемащи хормонални контрацептиви. Не може да се изключи ролята на хормоналните контрацептиви за възникването на обрив. При пациентките, приемащи хормонални контрацептиви, които получават обрив, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор и хормонални контрацептиви. След отшумяването на обрива трябва да се обмисли дали е подходящо подновяването на ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор без хормонални контрацептиви. Ако не се появи обрив, може да се обмисли подновяването на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.8).

### Взаимодействия с лекарствени продукти

#### *Индуктори на CYP3A*

Експозицията на ивакафтор се понижава значително, а експозицията на елексакафтор и тезакафтор се очаква да се понижи при съпътстващо приложение с индуктори на CYP3A, което потенциално води до загуба на ефикасност на ивакафтор, ето защо не се препоръчва едновременно приложение на ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) със силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5).

#### *Инхибитори на CYP3A*

Експозицията на ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор се повишава, когато се прилагат едновременно със силни или умерени инхибитори на CYP3A. Дозата ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или

ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) трябва да се коригира, когато се прилага съпътстващо със силни или умерени инхибитори на CYP3A (вж. Таблица 2 и точка 4.2 и 4.5).

### Педиатрична популация

Случаи на невродено помътняване на лещата/катаракта без въздействие върху зрението се съобщават при педиатрични пациенти, лекувани с ивакафтор и със схеми, съдържащи 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 с ивакафтор. При педиатрични пациенти, започващи лечение с ивакафтор или като монотерапия, или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, се препоръчват офталмологични прегледи на изходно ниво и за проследяване (вж. точка 5.3).

### 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 този лекарствен продукт.

### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че 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-гр и потенциален инхибитор на CYP2C9. *In vitro* проучванията показват, че ивакафтор не е субстрат на P-гр.

### 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 ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) 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 ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) 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 ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) при едновременно приложение със силни инхибитори на CYP3A като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин (вж. Таблица 2 и точка 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 ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) при пациенти, приемащи едновременно умерено силни инхибитори на CYP3A като флуконазол, еритромицин и верапамил (вж. Таблица 2 и точка 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 ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) трябва да се избягват храните или напитките, съдържащи грейпфрут (вж. точка 4.2).

#### *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 малката вероятност да бъде екскретиран непроменен, 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.

#### *Ципрофлоксацин*

Едновременното приложение на ципрофлоксацин с ивакафтор не повлиява експозицията на ивакафтор. Не се налага коригиране на дозата, когато ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) 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 ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор). 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 ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) 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 с повишено внимание и да се извършва нужното наблюдение.

## *Субстрати на СУРЗА*

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

## *Хормонални контрацептиви*

Ивакафтор (като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) 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.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия 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 ивакафтор 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 ивакафтор, 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**

Ивакафтор 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, 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 трансминазите 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 трансминазите (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 трансминазите (вж. точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 4 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 комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор и/или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, са дадени също в Таблица 4. 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 4: Нежелани реакции**

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	много чести
	Назофарингит	много чести
	Грип †	чести
	Ринит	чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия †	чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	много чести
	Замаяност	много чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Болка в ухото	чести
	Дискомфорт в ухото	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
	Промяна в дишането †	чести
	Ринорея †	чести
	Конгестия на синусите	чести
	Фарингеален еритем	чести
	Хриптене †	нечести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	много чести
	Диария	много чести
	Болка в горната част на корема †	чести

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
	Флатуленция †	чести
	Гадене*	чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишения на трансаминазите	много чести
	Повишена аланин аминотрансфераза †	чести
	Повишена аспартат аминотрансфераза †	чести
	Чернодробно увреждане ^	с неизвестна честота
	Повишения на общия билирубин ^	с неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	много чести
	Акне †	чести
	Пруритус †	чести
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	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
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта †	чести
	Повишено кръвно налягане †	нечести

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

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

^ Чернодробно увреждане (повишения на ALT и AST и на общия билирубин), съобщавано от постмаркетинговите данни с ивакафтор в комбинация с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор. Това включва също налагаща трансплантация чернодробна недостатъчност при пациент с вече съществуваща цироза и портална хипертония. От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Повишения на трансаминазите*

По време на 48-седмичните плацебо-контролирани проучвания 1 и 2 на ивакафтор като монотерапия при пациенти на възраст 6 и повече години честотата на максимални стойности на трансаминазите (ALT или AST) > 8, > 5 или > 3 × 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, третирани с плацебо. Двама пациенти, един на плацебо и един на ивакафтор, прекратяват окончателно лечението поради повишени трансаминази, всеки > 8 × ULN. Нито един от лекуваните с ивакафтор пациенти не е получил повишение на трансаминазите > 3 × ULN, асоциирано с повишен общ билирубин > 1,5 × ULN. При пациентите, лекувани с ивакафтор, повечето повишения на трансаминазите до 5 × ULN отшумяват без прекъсване на лечението. Приложението на ивакафтор е прекъснато при повечето пациенти с повишения на трансаминазите > 5 × 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-контролираните проучвания фаза 3 (до 24 седмици) на тезакафтор/ивакафтор честотата на максимални стойности на трансаминазите (ALT или AST) > 8, > 5 или > 3 × ULN е 0,2%; 1,0% и 3,4% при пациентите, лекувани с тезакафтор/ивакафтор, и 0,4%; 1,0% и 3,4% при третирани с плацебо пациенти. Един пациент (0,2%) на терапия и 2 пациента (0,4%) на плацебо спират окончателно лечението поради повишени трансаминази.

При нито един пациент, лекуван с тезакафтор/ивакафтор, не се получава повишение на трансаминазите  $> 3 \times \text{ULN}$ , свързвано с повишен общ билирубин  $> 2 \times \text{ULN}$ .

По време на 24 седмичното плацебо-контролирано проучване фаза 3 на ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор тези показатели са 1,5%, 2,5% и 7,9% при пациентите, лекувани с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, и 1,0%, 1,5% и 5,5% при лекуваните с плацебо пациенти. Честотата на нежеланите реакции на повишение на трансаминазите е 10,9% при пациентите, лекувани с ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, и 4,0% при лекуваните с плацебо пациенти. Има съобщения при постмаркетингова употреба за случаи на спиране на лечението поради повишени трансаминази (вж. Точка 4.4).

#### *Събития на обрив*

При употребата на ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор се наблюдават събития на обрив, общо взето леки до умерени по своята тежест, които възникват по-често при лекуваните жени (16,3%) и при онези от тях, които приемат хормонални контрацептиви (20,5%) (вж. Точка 4.4).

#### *Повишена креатин фосфокиназа*

Общо взето преходни и асимптоматични повишения на креатин фосфокиназата се наблюдават при пациенти, лекувани с ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, което не води до спиране на лечението.

#### *Повишено кръвно налягане*

Повишение от изходното ниво на средното систолно и диастолно кръвно налягане съответно с 3,5 mmHg и 1,9 mmHg се наблюдават при пациентите, лекувани с ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

#### Педиатрична популация

Данните за безопасност на ивакафтор като монотерапия са оценени при 6 пациенти на възраст между 4 месеца до под 6 месеца, 11 пациенти на възраст от 6 месеца до под 12 месеца, 19 пациенти на възраст от 12 месеца до под 24 месеца, 34 пациенти на възраст от 2 до под 6 години, 61 пациенти на възраст от 6 до под 12 години и 94 пациенти на възраст от 12 до под 18 години.

Профилът на безопасност на ивакафтор (като монотерапия и в комбинирана схема) в общи линии е сходен при педиатрични пациенти и също е сходен с този при възрастни пациенти.

Честотата на повишения на трансаминазите (ALT или AST), наблюдавана в проучвания 2, 5 и 6 (пациенти на възраст от 6 до под 12 години), в проучване 7 (пациенти на възраст от 2 до под 6 години) и в проучване 8 (пациенти на възраст от 6 до под 24 месеца) е описана в Таблица 5. В плацебо-контролираните проучвания честотата на случаите на повишение на трансаминазите е подобна при лечението с ивакафтор (15,0%) и плацебо (14,6%). Пиковите повишения на чернодробните функционални показатели обикновено са по-големи при педиатричните пациенти, отколкото при по-възрастните пациенти. При всички популации пиковите повишения на чернодробните функционални показатели се връщат към стойностите от изходното ниво след прекъсване, а 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. В проучване 7 ивакафтор е окончателно спрял при един пациент. В проучване 8 няма пациенти с повишения на общия билирубин или които да са прекъснали лечението с ивакафтор поради повишаване на трансаминазите в никоя от възрастовите кохорти (вж. Точка 4.4 за овладяване на повишените трансаминази).



**Таблица 5: Повишения на трансминазите при пациенти на възраст от 4 месеца до < 12 години, лекувани с ивакафтор като монотерапия**

	n	% пациенти > 3 × ULN	% пациенти > 5 × ULN	% пациенти > 8 × ULN
от 6 до < 12 години	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
от 2 до < 6 години	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
от 12 до < 24 месеца	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
от 6 до < 12 месеца	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
от 4 до < 6 месеца	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

#### 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 специфичен антидот при предозиране с ивакафтор. Лечението при предозиране 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 „Клинична ефикасност и безопасност“).

*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

### *Ивакафтор като монотерапия*

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 *F508del* мутацията, 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 *F508del* мутацията, и втора мутация, свързана 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.

При пациенти на възраст от 6 до под 12 години, които са хомозиготни или хетерозиготни за *F508del* мутацията и имат втора мутация, свързана с остатъчна активност на *CFTR*, средната абсолютна промяна от изходното ниво в рамките на групата на хлорните йони в потта на седмица 8 е -12,3 mmol/l (95% ДИ: -15,3; -9,3) в групата на тезакафтор/ивакафтор.

### *Ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор*

При пациенти с *F508del* мутация в единия алел и мутация във втория алел, което прогнозира или липса на синтез на белтък *CFTR*, или синтез на белтък *CFTR*, който не транспортира хлорни йони и няма отговор към ивакафтор и тезакафтор/ивакафтор (минимална функционална мутация) *in vitro*, разликата в лечението с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор в сравнение с плацебо за средната абсолютна промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво до седмица 24 е -41,8 mmol/l (95% ДИ: -44,4; -39,3).

При пациенти, хомозиготни за *F508del* мутацията, разликата в лечението с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор в сравнение с тезакафтор/ивакафтор по отношение на средната абсолютна промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво на седмица 4 е -45,1 mmol/l (95% ДИ: -50,1; -40,1).

При пациенти, хетерозиготни за *F508del* мутацията и мутация във втория алел, с дефект, водещ до каналопатия, или с остатъчна активност на CFTR, разликата в лечението с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор в сравнение с контролната група (група на монотерапия с ивакафтор плюс група на тезакафтор/ивакафтор) по отношение на средната абсолютна промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво до края на седмица 8 е  $-23,1 \text{ mmol/l}$  (95% ДИ:  $-26,1; -20,1$ ).

При пациенти на възраст от 6 до под 12 години, които са хомозиготни за *F508del* мутацията или хетерозиготни за *F508del* мутацията и минимална функционална мутация, средната абсолютна промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво ( $n = 62$ ) до седмица 24 ( $n = 60$ ) е  $-60,9 \text{ mmol/l}$  (95% CI:  $-63,7; -58,2$ )\*. Средната абсолютна промяна на хлорните йони в потта от изходното ниво до седмица 12 ( $n = 59$ ) е  $-58,6 \text{ mmol/l}$  (95% CI:  $-61,1; -56,1$ ).

\* Не всички участници, включени в анализите, са имали налични данни за всички визити за проследяване, особено от седмица 16 нататък. Възможността за събиране на данни на седмица 24 е възпрепятствана от пандемията от COVID-19. Данните от седмица 12 са по-малко повлияни от пандемията.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Ивакафтор като монотерапия*

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

Ефикасността на ивакафтор 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  $\text{FEO}_1 \geq 40\%$  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 лекарствени продукти 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  $\text{FEO}_1$  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  $\text{FEO}_1$  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  $\text{FEO}_1$  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  $\text{FEO}_1$  за 24 седмици лечение.

Разликата между лечението с ивакафтор и с плацебо по отношение на средната абсолютна промяна (95% ДИ) в процента на прогнозирания  $\text{FEO}_1$  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  $\text{FEO}_1$  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  $\text{FEO}_1$  от изходно ниво до седмица 24 (I) е 0,37 I в групата на ивакафтор и 0,01 I 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> от изходно ниво до седмица 24 при пациенти с прогнозирано на изходно ниво ФЕО<sub>1</sub> 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 6.

**Таблица 6: Ефект на ивакафтор върху други крайни точки за ефикасност в проучванията 1 и 2**

Крайна точка	Проучване 1		Проучване 2	
	Разлика в лечението <sup>a</sup> (95% ДИ)	P стойност	Разлика в лечението <sup>a</sup> (95% ДИ)	P стойност
<b>Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в скората на респираторния домейн на CFQ-R<sup>b</sup> (точки)<sup>b</sup></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
<b>Относителен риск за пулмонална екзацербация</b>				
До седмица 24	0,40 <sup>г</sup>	0,0016	НА	НА
До седмица 48	0,46 <sup>г</sup>	0,0012	НА	НА
<b>Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в телесното тегло (kg)</b>				
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
<b>Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в ВМІ (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
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
<b>Средна промяна спрямо изходното ниво в z-скорвете</b>				
Тегло за възрастта z-скор на седмица 48 <sup>д</sup>	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
ВМІ за възрастта z- скор на седмица 48 <sup>д</sup>	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

<sup>a</sup> Разлика в лечението = ефект на ивакафтор – ефект на плацебо

<sup>b</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>г</sup> Коефициент на риск за времето до първата пулмонална екзацербация

<sup>д</sup> 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 продължение на проучването (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 очистиране 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 ФЕО<sub>1</sub> на изходно ниво  $\geq 40\%$  (среден прогнозиран ФЕО<sub>1</sub> 78% [диапазон: 43% до 119%]). Шестдесет и два процента (24/39) от тях са носители на *F508del-CFTR* мутацията 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 ФЕО<sub>1</sub> на изходно ниво при пациентите, третирани 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 ФЕО<sub>1</sub> (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 ФЕО<sub>1</sub> на седмица 8) е показан в Таблица 7. Въз основа на клиничните (процент на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub>) и фармакодинамичните (хлорните йони в потта) отговори на ивакафтор не е възможно да се установи ефикасността при пациенти с *G970R* мутацията.

**Таблица 7: Ефект на ивакафтор върху променливите за ефикасност в общата популация и за специфични *CFTR* мутации**

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

<b>Пациенти, групирани според вида мутация (n)</b>		
Резултати, показани като средна (минимум, максимум) промяна от изходно ниво за пациентите, лекувани с ивакафтор, на седмица 8*:		
<b>Мутация (n)</b>	<b>Абсолютна промяна на хлорните йони в потта (mmol/l)</b>	<b>Абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub> (процентни точки)</b>
	<b>На седмица 8</b>	<b>На седмица 8</b>
<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 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>□</sup> (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 <sup>††</sup> (-71; -54)	5 (-3; 13)

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

<sup>†</sup> Отразява резултатите от един пациент с мутацията *G551S* с данни от времевата точка на 8-та седмица.  
<sup>††</sup> n = 3 за анализа на абсолютната промяна на хлорните йони в потта.

<sup>#</sup> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 *F508del* мутацията на *CFTR* гена и са имали ФЕО<sub>1</sub> ≥ 40% от прогнозирания.

Средната абсолютна промяна от изходно ниво до седмица 16 в процента на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub> (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 продължение на проучването

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 8 показва резултатите от средната (SD) абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub> и за двете групи пациенти. За пациентите от групата на плацебо/ивакафтор процентът на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub> 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 8: Ефект на ивакафтор върху процента на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> (процентни точки)	
		N	Средно (SD)
<b>Проучване 1</b>			
<b>Ивакафтор</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Плацебо</b>	0*	67	-1,2 (7,8)†
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Проучване 2</b>			
<b>Ивакафтор</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Плацебо</b>	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 ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 подобрието, наблюдавано на седмица 48 от първоначалното проучване (ден 0 до седмица 48), в процента на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub> 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 като цяло е нисък.

#### 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 F508del мутацията във втория алел. Потвърденият R117H поли-Т вариант е 5T при 38 пациенти

и 7T при 16 пациенти. На изходното ниво средният прогнозиран ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> (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 ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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“).

#### *Ивакафтор в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор*

Ефикасността и безопасността на ивакафтор в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години 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 *F508del* мутацията; и едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано 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 *F508del* мутацията и имат втора мутация, свързана с остатъчна активност на CFTR гена. Дългосрочната безопасност и ефикасност на комбинираната схема е оценена и при двете популации пациенти в едно 96-седмично открито, ролоувър, дългосрочно продължение на проучването. Вижте кратка характеристика на продукта, съдържащ тезакафтор/ивакафтор за допълнителна информация.

Ефикасността и безопасността на ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор при пациенти на възраст 12 и повече години са демонстрирани в три проучвания фаза 3, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани (пациентите са хетерозиготни за *F508del* мутацията и с минимална функционална мутация във втория алел, n = 403) и активно контролирани (пациентите са хомозиготни за *F508del* мутацията, n = 107, или хетерозиготни за *F508del* мутацията и с каналопатия или мутация с остатъчна активност на CFTR във втория алел, n = 258) с продължителност съответно 24, 4 и 8 седмици. Пациенти от всички проучвания са подходящи за влизане в открито, ролоувър, 96-седмични проучвания. Вижте кратка характеристика на продукта, съдържащ ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор за допълнителна информация.



## Педиатрична популация

### *Ивакафтор в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор*

Ефикасността и безопасността при пациенти на възраст от 6 до под 12 години (средна възраст 8,6 години) са оценени в едно 8-седмично, двойнослепо изпитване фаза 3 с 67 пациенти, рандомизирани 4:1 или на ивакафтор в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор, или в заслепена група. Четиридесет и двама пациенти са хомозиготни за *F508del* мутацията (F/F), а 12 са хетерозиготни за *F508del* мутацията и имат втора мутация, свързана с остатъчна активност на *CFTR* гена (F/RF). Пациентите са подходящи за влизане в открито, ролоувър, 96-седмично проучване. Вижте кратка характеристика на продукта, съдържащ тезакафтор/ивакафтор за допълнителна информация.

### *Ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор*

Фармакокинетиката, ефикасността и безопасността при пациенти на възраст от 6 до под 12 години (средна възраст на изходното ниво 9,3 години), които са хомозиготни за *F508del* мутацията или хетерозиготни за *F508del* мутацията и минимална функционална мутация, са оценени в едно 24-седмично открито проучване с 66 пациенти. Вижте кратката характеристика на продукта, съдържащ ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, за допълнителна информация.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kalydeco в една или повече подгрупи на педиатричната популация с кистозна фиброза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба 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. Когато се дава с храна, съдържаща мазнини, експозицията на ивакафтор нараства приблизително 2,5 до 4 пъти. Когато се прилага едновременно с тезакафтор и елексакафтор, повишението на AUC е подобно (приблизително 3 пъти и 2,5 до 4 пъти съответно). Ето защо ивакафтор, прилаган като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, 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 ( $2 \times 75$  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 l (122).

### 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 активността на ивакафтор и се счита за фармакологично активен. M6 притежава по-малко от една петдесета от активността на ивакафтор и не се счита за фармакологично активен.

Ефектът, който се получава върху експозицията на ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор при CYP3A4\*22 хетерозиготен генотип, е подобен на този, който се получава при едновременното приложение на слаб инхибитор на CYP3A4, което няма клинична значимост. Не се счита за необходимо да се коригира дозата на ивакафтор, тезакафтор или елексакафтор. Ефектът се очаква да бъде по-силно изразен при пациентите с CYP3A4\*22 хомозиготен генотип. Липсват обаче данни за такива пациенти.

### 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 основно 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.

При участниците с умерено увредена чернодробна функция (клас В по Child-Pugh, скор 7 до 9) AUC на ивакафтор се повишава с приблизително 50% след многократно приложение в продължение на 10 дни на или тезакафтор и ивакафтор, или на ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор.

Въздействието на тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh, скор 10 до 15) върху фармакокинетиката на ивакафтор като монотерапия или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор 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.

За насоки относно подходящата употреба и промяната на дозата вижте Таблица 3 в точка 4.2.

#### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ивакафтор при пациенти с бъбречно увреждане или като монотерапия, или в комбинирана схема с тезакафтор/ивакафтор или с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор. 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 основно 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/ивакафтор или с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор на пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък или равен на 30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 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/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор са подобни при мъжете и при жените.

#### *Старческа възраст*

Клиничните проучвания на ивакафтор като монотерапия или в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор 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.

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 9.

**Таблица 9: Средна (SD) експозиция на ивакафтор по възрастови групи**

Възрастова група	Доза	C <sub>min, ss</sub> (ng/ml)	AUC <sub>τ, ss</sub> (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.

Експозицията на ивакафтор в комбинация с тезакафтор и с тезакафтор/елексакафтор е дадена в Таблица 10.

**Таблица 10: Средна стойност (SD) на експозицията на ивакафтор, прилаган в комбинация, по възрастови групи**

Възрастова група	Доза	Средна стойност (SD) за ивакафтор AUC <sub>0-12h,ss</sub> (ng*час/ml)
Деца (6 до под 12 години), < 30 kg n = 71	тезакафтор 50 mg веднъж дневно/ивакафтор 75 mg на всеки 12 часа	7100 (1950)
Деца (6 до под 12 години), ≥ 30 kg* n = 51	тезакафтор 100 mg веднъж дневно/ивакафтор 150 mg на всеки 12 часа	11800 (3890)
Пациенти юноши (12 до под 18 години) n = 97	тезакафтор 100 mg веднъж дневно/ ивакафтор 150 mg на всеки 12 часа	11400 (5500)
Възрастни пациенти (18 и повече години) n = 389		11400 (4140)
Деца (6 до под 12 години), < 30 kg) n = 36	елексакафтор 100 mg веднъж дневно/тезакафтор 50 mg веднъж дневно/ ивакафтор 75 mg на всеки 12 часа	9780 (4500)

Възрастова група	Доза	Средна стойност (SD) за ивакафтор AUC <sub>0-12h,ss</sub> (ng*час/ml)
Деца (6 до под 12 години, ≥ 30 kg) n = 30	елексакафтор 200 mg веднъж дневно/ тезакафтор 100 mg веднъж дневно/ ивакафтор 150 mg на всеки 12 часа	17500 (4970)
Пациенти юноши (12 до под 18 години) n = 69		10600 (3350)
Възрастни пациенти (18 и повече години) n = 186		12100 (4170)

\*Експозициите в границите на теглото от ≥ 30 kg до < 40 kg са прогнози, получени от популационния ФК модел.

### 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 на 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**

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.

#### Kalydeco 75 mg филмирани таблетки

Предлагат се следните опаковки:

- Опаковка с блистер-карти, съдържаща 28 филмирани таблетки

## Kaludeco 150 mg филмирани таблетки

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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **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 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 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 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 4 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. точка 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 4 месеца, малки деца, деца, юноши и възрастни трябва да се определя според Таблица 1.

**Таблица 1: Препоръки за дозиране при пациенти на възраст 4 месеца и по-големи**

Възраст	Тегло	Доза	Обща дневна доза
от 4 месеца до под 6 месеца	≥ 5 kg	25 mg гранули, приемани перорално на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини	50 mg
6 и повече месеца	≥ 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 Kalydesco таблетки за допълнителна информация.	

### *Пропуснатата доза*

Ако са изминали 6 или по-малко часа от пропуснатата сутрешна или вечерна доза, пациентът трябва да бъде посъветван да я приеме веднага, щом е възможно, и след това да приеме следващата доза в обичайното време. 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 при пациенти на възраст 6 и повече месеца, дозата ивакафтор 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. точка 4.4 и 4.5).

Когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на СУР3А при пациенти на възраст 6 и повече месеца, дозата ивакафтор е както се препоръчва по-горе, но се прилага веднъж дневно (вж. точка 4.4 и 4.5).

Поради различия в степента на матурация на цитохром (СУР) ензимите, участващи в метаболизма на ивакафтор, лечението с ивакафтор не се препоръчва, когато ще се прилага едновременно с умерени или силни инхибитори на СУР3А при пациенти на възраст от 4 до под 6 месеца, освен ако ползите не превишават рисковете. В такива случаи препоръчителната доза е едно саше с гранули от 25 mg два пъти седмично или по-рядко (вж. точка 4.4 и 4.5). Интервалите на прилагане трябва да се променят според клиничния отговор и поносимостта (вж. точка 4.4 и 5.2).

## 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. точка 4.4 и 5.2.)

### *Чернодробно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при пациенти на възраст 6 и повече месеца с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). При пациенти на възраст 6 и повече месеца с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) се препоръчва намалена 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 ивакафтор при пациенти на възраст 6 и повече месеца с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). 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, като се прилага през ден. Интервалите на прилагане трябва да бъдат променени в съответствие с клиничния отговор и поносимостта (вж. точка 4.4 и 5.2).

Поради различия в степента на матурация на цитохром (CYP) ензимите, участващи в метаболизма на ивакафтор, лечението с ивакафтор не се препоръчва при пациенти на възраст от 4 до под 6 месеца с чернодробно увреждане, освен ако ползите не превишават рисковете. В такива случаи препоръчителната доза е едно саше (ивакафтор 25 mg) веднъж дневно или по-рядко. Интервалите на прилагане трябва да бъдат променени в съответствие с клиничния отговор и поносимостта (вж. точка 4.4 и 5.2).

## Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ивакафтор при пациенти под 4-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 (вж. точка 4.5).

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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).

По-малко данни за положителен ефект на ивакафтор са налични за пациенти с *R117H-7T* мутация, свързана с не толкова тежко заболяване в проучване 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 подобрение на  $\text{FEO}_1$  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  $\text{FEO}_1$  след 16 седмици лечение с ивакафтор в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). Затова не се препоръчва употребата на ивакафтор като монотерапия при тези пациенти.

#### 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 ивакафтор като монотерапия, се наблюдават повишения на трансминазите. Затова за всички пациенти се препоръчва измерване на чернодробните функционални показатели 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  $> 5 \times$  горната граница на нормата (*upper limit of normal* – ULN), или ALT или AST  $> 3 \times$  ULN с билирубин  $> 2 \times$  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. точка 4.2 и 5.2). Липсват данни за безопасността при кърмачета на възраст от 4 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. точка 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 се намалява значително при съпътстващо приложение с индуктори на CYP3A, което потенциално води до загуба на ефикасност на ивакафтор. Затова не се препоръчва едновременно приложение на ивакафтор със силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5).

### *Инхибитори на CYP3A*

Експозицията на ивакафтор се повишава, когато се прилага едновременно със силни или умерени инхибитори на CYP3A. Дозата ивакафтор трябва да се коригира, когато се прилага съпътстващо със силни или умерени инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.2 и 4.5). Липсват данни за безопасността при кърмачета на възраст от 4 до под 12 месеца, които са лекувани с ивакафтор и умерени или силни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.2 и 4.5).

## Педиатрична популация

Случаи на невродено помътняване на лещата/катаракта 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 с ивакафтор. При педиатрични пациенти, започващи лечение с ивакафтор, се препоръчват офталмологични прегледи на изходно ниво и за проследяване.

## Съдържание на лактоза

Kaludeso съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

## Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че 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-гр и потенциален инхибитор на CYP2C9. *In vitro* проучванията показват, че ивакафтор не е субстрат на P-гр.

## 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 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 ивакафтор 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 ивакафтор при едновременно приложение със силни инхибитори на CYP3A като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин (вж. точка 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 ивакафтор при пациенти, приемащи едновременно умерено силни инхибитори на CYP3A като флуконазол, еритромицин и верапамил (вж. точка 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 ивакафтор трябва да се избягват храните или напитките, съдържащи грейпфрут (вж. точка 4.2).

### *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 малката вероятност да бъде екскретиран непроменен, 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.

### *Ципрофлоксацин*

Едновременното приложение на ципрофлоксацин с ивакафтор не повлиява експозицията на ивакафтор. Не се налага коригиране на дозата, когато 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-гр, 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 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-гр*

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

еверолимуc, сиролимуc или такролимуc, трябва да се подхожда с повишено внимание и да се извършва нужното наблюдение.

#### *Субстрати на СYP3A*

Едновременното приложение с (перорален) мидазолам, който е чувствителен субстрат на СYP3A, повишава експозицията на мидазолам 1,5 пъти, което съответства на слабо инхибиране на СYP3A от ивакафтор. Не се налага корекция на дозата на субстрати на СYP3A 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.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия 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 ивакафтор 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 ивакафтор, 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**

Ивакафтор 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, 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 трансминазите 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 трансминазите (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 трансминазите (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**

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
Нарушения на ухото и лабиринта	Болка в ухото	чести
	Дискомфорт в ухото	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 трансминазите	много чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	много чести

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	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

##### *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 × 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, третирани с плацебо. Двама пациенти, един на плацебо и един на ивакафтор, прекратяват окончателно лечението поради повишени трансаминази, всеки > 8 × ULN. Нито един от лекуваните с ивакафтор пациенти не е получил повишение на трансаминазите > 3 × ULN, асоциирано с повишен общ билирубин > 1,5 × ULN. При пациентите, лекувани с ивакафтор, повечето повишения на трансаминазите до 5 × ULN отшумяват без прекъсване на лечението. Приложението на ивакафтор е прекъснато при повечето пациенти с повишения на трансаминазите > 5 × 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-контролираните проучвания фаза 3 (до 24 седмици) на тезакафтор/ивакафтор честотата на максимални стойности на трансаминазите (ALT или AST) > 8, > 5 или > 3 × ULN е 0,2%; 1,0% и 3,4% при пациентите, лекувани с тезакафтор/ивакафтор, и 0,4%; 1,0% и 3,4% при третираните с плацебо пациенти. Един пациент (0,2%) на терапия и 2 пациента (0,4%) на плацебо спират окончателно лечението поради повишени трансаминази. При нито един пациент, лекуван с тезакафтор/ивакафтор, не се получава повишение на трансаминазите > 3 × ULN, свързано с повишен общ билирубин > 2 × ULN.

По време на 24 седмичното плацебо-контролирано проучване фаза 3 на ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор тези показатели са 1,5%, 2,5% и 7,9% при пациентите, лекувани с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, и 1,0%, 1,5% и 5,5% при третираните с плацебо пациенти. Честотата на нежеланите реакции на повишение на трансаминазите е 10,9% при пациентите, лекувани с ивакафтор в комбинирана схема с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, и 4,0% при третираните с плацебо пациенти.

##### Педиатрична популация

Данните за безопасност за ивакафтор са оценени при 6 пациенти на възраст между 4 месеца до под 6 месеца, 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 4 и повече месеца и също съответства на този при възрастни пациенти.

Честотата на повишенията на трансаминазите (ALT или AST), наблюдавана в проучвания 2, 5 и 6, (пациенти на възраст от 6 до под 12 години), в проучване 7 (пациенти на възраст от 2 до под 6 години) и в проучване 8 (пациенти на възраст от 6 до под 24 месеца) е описана в Таблица 3. В плацебо-контролираните проучвания честотата на случаите на повишение на трансаминазите е подобна при лечението с ивакафтор (15,0%) и плацебо (14,6%). Пиковите повишения на



чернодробните функционални показатели обикновено са по-големи при педиатричните пациенти, отколкото при по-възрастните пациенти. При всички популации пиковите повишения на чернодробните функционални показатели се връщат към стойностите от изходното ниво след прекъсване, а 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. В проучване 7 ивакафтор е окончателно спрял при един пациент. В проучване 8 няма пациенти с повишения на общия билирубин или които да са прекъснали лечението с ивакафтор поради повишаване на трансаминазите в никоя от възрастовите кохорти (вж. точка 4.4 за овладяване на повишените трансаминази).

**Таблица 3: Повишения на трансаминазите при пациенти на възраст от 4 месеца до < 12 години, лекувани с ивакафтор като монотерапия**

	n	% пациенти > 3 × ULN	% пациенти > 5 × ULN	% пациенти > 8 × ULN
от 6 до < 12 години	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
от 2 до < 6 години	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
от 12 до < 24 месеца	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
от 6 до < 12 месеца	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
от 4 до < 6 месеца	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

#### 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 специфичен антидот при предозиране с ивакафтор. Лечението при предозиране 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 „Клинична ефикасност и безопасност“).

*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 потенциира 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 -65,1 mmol/l (95% ДИ -74,1; -56,0) на седмица 24. Резултатите са сходни във възрастовите кохорти от 12 до под 24 месеца, от 6 до под 12 месеца и от 4 до под 6 месеца.

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

Ефикасността на ивакафтор 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  $FEV_1 \geq 40\%$  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 лекарствени продукти 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> от изходно ниво до седмица 24 при пациенти с прогнозирано на изходно ниво ФЕО<sub>1</sub> 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 <sup>a</sup> (95% ДИ)	P стойност	Разлика в лечението <sup>a</sup> (95% ДИ)	P стойност
<b>Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в скората на респираторния домейн на CFQ-R<sup>b</sup> (точки)<sup>b</sup></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

Крайна точка	Проучване 1		Проучване 2	
	Разлика в лечението <sup>a</sup> (95% ДИ)	P стойност	Разлика в лечението <sup>a</sup> (95% ДИ)	P стойност
<b>Относителен риск за пулмонална екзацербация</b>				
До седмица 24	0,40 <sup>г</sup>	0,0016	НА	НА
До седмица 48	0,46 <sup>г</sup>	0,0012	НА	НА
<b>Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в телесното тегло (kg)</b>				
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
<b>Средна абсолютна промяна спрямо изходното ниво в ВМІ (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
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
<b>Средна промяна спрямо изходното ниво в z-скорвете</b>				
Тегло за възрастта: z-скор на седмица 48 <sup>д</sup>	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
ВМІ за възрастта: z-скор на седмица 48 <sup>д</sup>	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

<sup>a</sup> Разлика в лечението = ефект на ивакафтор – ефект на плацебо

<sup>b</sup> 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.

<sup>в</sup> 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.

<sup>г</sup> Коефициент на риск за времето до първата пулмонална екзацербация

<sup>д</sup> 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 продължение на проучването (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 ФЕО<sub>1</sub> на изходно ниво  $\geq 40\%$  (среден прогнозиран ФЕО<sub>1</sub> 78% [диапазон: 43% до 119%]). Шестдесет и два процента (24/39) от тях са носители на F508del-CFTR мутацията 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 прогнозираня ФЕО<sub>1</sub> на изходно ниво при пациентите, третираны 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 прогнозираня ФЕО<sub>1</sub> (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 прогнозираня ФЕО<sub>1</sub> на седмица 8) е показан в Таблица 4. Въз основа на клиничните (процент на прогнозираня ФЕО<sub>1</sub>) 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 прогнозираня ФЕО <sub>1</sub>		ВМІ (kg/m <sup>2</sup> )	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 третираните с плацебо:			
10,7 (7,3; 14,1)		0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
<b>Пациенти, групирани според вида мутация (n)</b> 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 прогнозираня ФЕО <sub>1</sub> (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 <sup>†</sup>		3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (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 <sup>††</sup> (-71; -54)		5 (-3; 13)

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

<sup>†</sup> Отразва резултатите от един пациент с мутацията *G551S* с данни от времевата точка на 8-та седмица.  
<sup>††</sup> n = 3 за анализа на абсолютната промяна на хлорните йони в потта.

<sup>#</sup> 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 прогнозираня ФЕО<sub>1</sub> 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 прогнозираня ФЕО<sub>1</sub> 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 прогнозираня

ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 F508del мутацията на CFTR гена и са имали ФЕО<sub>1</sub> ≥ 40% от прогнозирания.

Средната абсолютна промяна от изходно ниво до седмица 16 в процента на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub> (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 продължение на проучването*

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 ФЕО<sub>1</sub> и за двете групи пациенти. За пациентите от групата на плацебо/ивакафтор процентът на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> (процентни точки)	
		N	Средно (SD)
<b>Проучване 1</b>			
<b>Ивакафтор</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Плацебо</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Проучване 2</b>			
<b>Ивакафтор</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Плацебо</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

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

<sup>†</sup> Промяна от изходно ниво на предишното проучване след 48 седмици лечение с плацебо.

Когато средната (SD) абсолютна промяна в процента на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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 подобрието, наблюдавано на седмица 48 от първоначалното проучване (ден 0 до седмица 48), в процента на прогнозирания ФЕО<sub>1</sub> 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 F508del мутацията във втория алел. Потвърденият R117H поли-Т вариант е 5T при 38 пациенти и 7T при 16 пациенти. На изходното ниво средният прогнозиран ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> (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 ФЕО<sub>1</sub> 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 ФЕО<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> (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<sup>2</sup> (0,54), а средната (SD) обща промяна в z-скора за ВМІ за възрастта е 0,37 (0,42). Средната (SD) обща промяна в z-скора 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<sub>1</sub> 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 4 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, 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, и 6 пациенти на възраст от 4 месеца до под 6 месеца (средна възраст 4,5 месеца на изходното ниво), като всичките 6 пациенти завършват 24-седмичния период на лечение. Пациентите получават ивакафтор 25 mg, 50 mg или 75 mg в зависимост от възрастта и 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 4 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 7.



**Таблица 7: Ефект на ивакафтор върху параметрите на растежа при пациенти на възраст от 4 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	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
z-скор ръст-за-възрастта	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
z-скор тегло за ръста	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

При пациентите на възраст от 4 до под 24 месеца, за които са известни стойностите и на изходно ниво, и на седмица 24, 18 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 25,5 µg/g (27,6) и 253,6 µg/g (128,3) (средна [SD] абсолютна промяна 228,41 µg/g [128,3]). Резултатите са сходни във възрастовите кохорти от 12 до под 24 месеца, от 6 до под 12 месеца и от 4 месеца до под 6 месеца.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kalydeco 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<sub>max</sub> 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. Ето защо ивакафтор трябва да се прилага с храна, съдържаща мазнини. Медианата (диапазона) на t<sub>max</sub> е приблизително 4,0 (3,0; 6,0) часа след хранене.

Гранулите ивакафтор (2 × 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<sub>0-∞</sub> и 0,918 (0,750; 1,12) за C<sub>max</sub>. 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 активността на ивакафтор и се счита за фармакологично активен. M6 притежава по-малко от една петдесета от активността на ивакафтор и не се счита за фармакологично активен.

Ефектът, който се получава върху експозицията на ивакафтор при CYP3A4\*22 хетерозиготен генотип, е подобен на този, който се получава при едновременното приложение на слаб инхибитор на CYP3A4, което няма клинична значимост. Не се счита за необходимо да се коригира дозата на ивакафтор. Ефектът се очаква да бъде по-силно изразен при пациентите с CYP3A4\*22 хомозиготен генотип. Липсват обаче данни за такива пациенти.

### 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 основно 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 с Kalydесо като монотерапия при пациенти с умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Въздействието на тежко чернодробно увреждане (клас С 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 ивакафтор 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 основно 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. точка 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 ивакафтор като монотерапия 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 8.

**Таблица 8: Средна (SD) експозиция на ивакафтор по възрастови групи**

Възрастова група	Доза	C <sub>min, ss</sub> (ng/ml)	AUC <sub>τ, ss</sub> (ng*час/ml)
4- до под 6-месечни (≥ 5 kg)	25 mg на всеки 12 часа	371 (183)	6480 (2520)
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 <sup>†</sup> (≥ 14 kg до < 25 kg)	75 mg на всеки 12 часа	641 (329)	10760 (4470)

Възрастова група	Доза	C <sub>min, ss</sub> (ng/ml)	AUC <sub>τ, ss</sub> (ng*час/ml)
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 на 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**

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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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**

## **A. 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 (Северна Ирландия)

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

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

## **B. 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).

## **B. 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.</p> <p>Междинен анализ 2: декември 2019 г.</p> <p>Междинен анализ 3: декември 2021 г.</p> <p>Окончателен доклад: декември 2023 г.</p>

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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**

Kalydco 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 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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 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 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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**

Kaludeco 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 БЛИСТЕР-КАРТА – ОПАКОВКА ОТ 28 ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Kaludeso 75 mg филмирани таблетки  
ивакафтор

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

Всяка таблетка съдържа 75 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 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/782/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kalydeco 75 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**

Kalydco 75 mg филмирани таблетки  
ивакафтор

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

Всяка таблетка съдържа 75 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 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/782/007

**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**

Kaludeco 75 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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**

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

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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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**

Kaludeco 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 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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**

Kalydесо 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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**

Kalydco 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**

Kaludeco 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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 — 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**

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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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**

Kaludeco 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 75 mg филмирани таблетки 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 активното вещество 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:

- Като монотерапия за пациенти 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*.
- В комбинация с таблетки тезакафтор/ивакафтор за пациенти на 6 и повече години с КФ, които имат две *F508del* мутации в *CFTR* гена (хомозиготни за *F508del* мутацията), или които имат *F508del* мутация и определени други втори мутации, които водят до намалено количество и/или функция на белтъка CFTR (хетерозиготни за *F508del* мутацията с мутация с остатъчна активност (RF)). Ако Ви е предписано да приемате Kalydeco с тезакафтор/ивакафтор, прочетете листовките, приложени към тях. Те съдържат важна информация за това как да се приемат тези две лекарства.
- В комбинация с таблетки ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор за пациенти на възраст 6 и повече години, които имат КФ, с най-малко една *F508del* мутация в *CFTR* гена. Ако Ви е предписано да приемате Kalydeco с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, прочетете листовките, приложени към тях. Те съдържат 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 или фармацевт, преди да приемете Kalydeco.

- 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 или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор), 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 или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) не се препоръчва, ако сте претърпели трансплантация на орган.
- Говорете с Вашия лекар, ако използвате хормонален контрацептив – например, жени, които използват противозачатъчни таблетки. Това може да означава, че има по-голяма вероятност да получите обрив, докато приемате Kalydeco в комбинация с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор.
- При някои деца и юноши, лекувани с Kalydeco (самостоятелно или в комбинация с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор), 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 или с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор) 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 4-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 6-годишна възраст или в комбинация с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор на деца под 6-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** (използвани за лечението на гъбични инфекции). Те включват флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол и вориконазол.
- **антибиотици** (използвани за лечението на бактериални инфекции). Те включват кларитромицин, еритромицин, рифабутин, рифампицин и телитромицин.
- **лекарства при епилепсия** (използвани за лечение на епилептични припадъци или гърчове). Те включват карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.
- **билкови лекарства**. Те включват жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).
- **имуносупресори** (използвани след органна трансплантация). Те включват циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус.
- **сърдечни гликозиди** (използвани за лечение на някои сърдечни заболявания). Те включват дигоксин.
- **антикоагуланти** (използвани за предотвратяване на кръвни съсиреци). Те включват варфарин.
- **лекарства за диабет**. Те включват глимепирид и глипизид.
- **лекарства за понижаване на кръвното налягане**. Те включват верапамил.

### Kalydeco с храна и напитки

Избягвайте храни или напитки, съдържащи грейпфрут, 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.

### **Kalydeco съдържа лактоза и натрий**

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.

Вашият лекар ще определи кое лекарство и доза са подходящи за Вас.

Препоръки за дозиране на Kalydeco са дадени в Таблица 1.

**Таблица 1. Препоръки за дозиране**

	<b>Сутрин</b>	<b>Вечер</b>
<b>Kalydeco като монотерапия</b>		
6 и повече години, ≥ 25 kg	Една таблетка Kalydeco 150 mg	Една таблетка Kalydeco 150 mg
<b>Kalydeco в комбинация с тезакафтор/ивакафтор</b>		
От 6 до под 12 години, < 30 kg	Една таблетка тезакафтор 50 mg/ ивакафтор 75 mg	Една таблетка Kalydeco 75 mg
От 6 до под 12 години, ≥ 30 kg	Една таблетка тезакафтор 100 mg/ ивакафтор 150 mg	Една таблетка Kalydeco 150 mg
12 и повече години	Една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg	Една таблетка Kalydeco 150 mg
<b>Kalydeco в комбинация с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор</b>		
От 6 до под 12 години < 30 kg	Две таблетки ивакафтор 37,5 mg/ тезакафтор 25 mg/елексакафтор 50 mg	Една таблетка Kalydeco 75 mg
От 6 до под 12 години ≥ 30 kg	Две таблетки ивакафтор 75 mg/ тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg	Една таблетка Kalydeco 150 mg
12 и повече години	Две таблетки ивакафтор 75 mg/ тезакафтор 50 mg/елексакафтор 100 mg	Една таблетка Kalydeco 150 mg

Приемайте дозите сутрин и вечер приблизително през 12 часа с храна, съдържаща мазнини.

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.

Това лекарство 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.

#### **Сериозни нежелани реакции**

Болка в стомаха (корема) и повишени чернодробни ензими в кръвта.

#### **Възможни признаци на чернодробни проблеми**

Повишението на чернодробните ензими в кръвта е често срещано при пациенти с КФ и също се съобщава при пациенти, приемащи Kalydeco самостоятелно или в комбинация с тезакафтор/ивакафтор или ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор.

**При пациенти, приемащи Kalydeco в комбинация с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, се съобщава чернодробно увреждане и влошаване на чернодробната функция при хора с тежко чернодробно заболяване. Влошаването на чернодробната функция може да бъде сериозно и може да налага трансплантация.**

Това може да са признаци на чернодробни проблеми:

- болка или дискомфорт в горната дясна област на стомаха (корема)
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите
- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- тъмна урина.

**Говорете незабавно с Вашия лекар, ако имате някои от тези симптоми.**

**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
- болка в стомаха или корема
- промени във вида на бактериите в хрчките
- повишени чернодробни ензими (признаци на натоваарване на черния дроб)
- обрив.

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

- хрема
- болка в ухото, дискомфорт в ухото
- звънене в ушите
- зачервяване на вътрешността на ухото
- нарушение на вътрешното ухо (замайване или световъртеж)
- проблеми със синусите (запушване на синусите)
- зачервяване на гърлото
- бучка в гърдата
- гадене
- грип
- ниска кръвна захар (хипогликемия)
- нарушено дишане (задух или затруднено дишане)
- газове (флатуленция)
- пъпки (акне)
- сърбеж по кожата
- повишена креатин фосфокиназа (признак на разграждане на мускулите), наблюдавана при кръвните изследвания.

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

- запушване на ухото
- възпаление на гърдата
- нарастване на гърдите при мъже
- изменения или болка в гърдното зърно
- хриптене
- повишено кръвно налягане.

### **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 картонената опаковка, блистера и етикета върху бутилката 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.

#### Kalydeco 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка от 75 mg съдържа 75 mg ивакафтор.

#### Kalydeco 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка от 150 mg съдържа 150 mg ивакафтор.

Други съставки:

- Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, хипромелозен ацетат сукцинат, кроскармелоза натрий, натриев лаурилсулфат (E487), колоиден безводен силициев диоксид, 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 – „Kalydeco съдържа лактоза и натрий“.

### **Как изглежда Kalydeco и какво съдържа опаковката**

Kalydeco 75 mg филмирани таблетки са светлосини таблетки с формата на капсула с размер 12,7 mm × 6,8 mm, с отпечатано „V 75“ с черно мастило от едната страна и без надпис от другата.

Предлагат се следните опаковки:

- Опаковка с блистер-карти, съдържаща 28 филмирани таблетки

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

Предлагат се 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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 (Северна Ирландия)

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **Italia**

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

**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 активното вещество 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 4 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, преди то да приеме Kalydeco.

- 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 4-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** (използвани за лечението на гъбични инфекции). Те включват флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол и вориконазол.
- **антибиотици** (използвани за лечението на бактериални инфекции). Те включват кларитромицин, еритромицин, рифабутин, рифампицин и телитромицин.
- **лекарства при епилепсия** (използвани за лечение на епилептични припадъци или гърчове). Те включват карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.
- **билкови лекарства**. Те включват жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).
- **имуносупресори** (използвани след органна трансплантация). Те включват циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус.
- **сърдечни гликозиди** (използвани за лечение на някои сърдечни заболявания). Те включват дигоксин.
- **антикоагуланти** (използвани за предотвратяване на кръвни съсиреци). Те включват варфарин.

- **лекарства за диабет.** Те включват глимепирид и глипизид.
- **лекарства за понижаване на кръвното налягане.** Те включват верапамил.

### **Kalydeco с храна и напитки**

Избягвайте да давате на Вашето дете храни или напитки, съдържащи грейпфрут, 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.

### **Kalydeco съдържа лактоза и натрий**

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 дозиране на Kalydeco са дадени в Таблица 1.

**Таблица 1: Препоръки за дозиране при деца на възраст 4 месеца и по-големи**

<b>Възраст</b>	<b>Тегло</b>	<b>Доза</b>	<b>Обща дневна доза</b>
от 4 месеца до под 6 месеца	5 kg или повече	Едно саше от 25 mg гранули Kalydeco, приемани перорално на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини	50 mg
6 и повече месеца	от 5 kg до под 7 kg	Едно саше от 25 mg гранули Kalydeco, приемани перорално на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини	50 mg
	от 7 kg до под 14 kg	Едно саше от 50 mg гранули Kalydeco, приемани перорално на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини	100 mg
	от 14 kg до под 25 kg	Едно саше от 75 mg гранули Kalydeco, приемани перорално на всеки 12 часа с храна, съдържаща мазнини	150 mg
	25 kg и повече	Вижте листовката на Kalydeco таблетки	

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

- **Умерени чернодробни проблеми при деца на възраст 6 и повече месеца:** дозата може да се понижи до половината от указаната в горната таблица доза, тоест едно саше веднъж дневно.
- **Тежки чернодробни проблеми при деца на възраст 6 и повече месеца:** препоръчва се да не се използва, 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.
- **Чернодробни проблеми при деца на възраст между 4 и 6 месеца:** препоръчва се да не се използва, но лекарят на Вашето дете ще реши дали е подходящо за детето да употребява това лекарство и в каква доза.

Kalydesco е за перорално приложение.

Всяко саше е само за еднократна употреба.

Как да давате Kalydesco 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 Kalydesco**

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 Kalydesco**

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.

#### **Сериозни нежелани реакции**

Болка в стомаха (корема) и повишени чернодробни ензими в кръвта.

#### **Възможни признаци на чернодробни проблеми**

Повишението на чернодробните ензими в кръвта е често срещано при пациенти с КФ. Това може да е признак на чернодробни проблеми:

- болка или дискомфорт в горната дясна област на стомаха (корема)
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите
- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- тъмна урина.

Говорете незабавно с лекаря на Вашето дете, 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
- болка в стомаха или корема
- промени във вида на бактериите в храчките
- повишени чернодробни ензими (признаци на натоваване на черния дроб)
- обрив

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

- хрема
- болка в ухото, дискомфорт в ухото
- 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 гърдите при мъже
- изменения или болка в гръдното зърно.

## Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции при деца 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 картонената опаковка, картата тип „портфейл“ и сашето 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 – „Kalydeco съдържа лактоза и натрий“.

## 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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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 (Северна Ирландия)

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

### **España**

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



**Ελλάδα**

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

**Italia**

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

**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.