

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 83,6 mg laktoosmonohüdraati.

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 167,2 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helesinised kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „V 75“ ja teine külg on tühi (12,7 mm × 6,8 mm muudetud tableti kujulised).

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helesinised kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „V 150“ ja teine külg on tühi (16,5 mm × 8,4 mm muudetud tableti kujulised).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kalydeco tabletid on näidustatud:

- Monoteraapiana tsüstilise fibroosiga täiskasvanute ning 6-aastaste ja vanemate ning 25 kg või rohkem kaaluvate laste ja noorukite raviks, kellel on mutatsioon *R117H CFTR* või tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (*CFTR*) geenis üks järgmistest värvamutatsioonidest (III klassi mutatsioonid): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* või *S549R* (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- Kombinatsioonravis koos tesakaftoori/ivakaftoori tablettidega tsüstilise fibroosiga täiskasvanute, noorukite ning 6-aastaste ja vanemate laste raviks, kes on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (*CFTR*) geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed või mutatsiooni *F508del* suhtes heterosügootsed ja kellel on *CFTR*-geenis üks

järgmistest mutatsioonidest: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* ja *3849+10kbC→T*.

- Kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori tablettidega tsüstilise fibroosiga täiskasvanute, noorukite ning 6-aastaste ja vanemate laste raviks, kellel on *CFTR*-geenis vähemalt üks *F508del*-mutatsioon (vt lõik 5.1)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kalydecot võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud arst. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit näidustatud mutatsiooni olemasolu kinnitamiseks *CFTR*-geenis (vt lõik 4.1). Kohalike kliiniliste soovitude kohaselt tuleb määrata kindlaks mutatsiooniga *R117H* tuvastatud polü-T variandi faas.

Annustamine

Täiskasvanutel, noorukitel ja 6-aastastel ja vanematel lastel tuleb kasutada tabelis 1 ettenähtud annuseid.

Tabel 1. Annustamissoovitused

	Hommikul	Õhtul
Ivakaftoor monoterapiana		
6-aastased ja vanemad, ≥ 25 kg	Üks 150 mg ivakaftoori tablett	Üks 150 mg ivakaftoori tablett
Ivakaftoor kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	Üks 50 mg tesakaftoori /75 mg ivakaftoori tablett	Üks 75 mg ivakaftoori tablett
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	Üks 100 mg tesakaftoori /150 mg ivakaftoori tablett	Üks 150 mg ivakaftoori tablett
12-aastased ja vanemad	Üks 100 mg tesakaftoori /150 mg ivakaftoori tablett	Üks 150 mg ivakaftoori tablett
Ivakaftoor kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	Kaks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 75 mg ivakaftoori tablett
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 150 mg ivakaftoori tablett
12-aastased ja vanemad	Kaks 75 mg ivakaftoori /50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 150 mg ivakaftoori tablett

Hommikune ja õhtune annus tuleb võtta ligikaudu 12-tunnise vahega, koos rasva sisaldava toiduga (vt „Manustamisviis“).

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud 6 tundi või vähem, tuleb patsiendile anda nõu see võtta niipea kui võimalik ning võtta siis järgmine annus tavalisel ettenähtud ajal. Kui annuse tavalisest võtmisajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, tuleb patsiendile anda nõu oodata järgmise annuse ettenähtud ajani.

Patsientidele, kellele on määratud Kalydeco kombinatsioonraviskeem, tuleb anda nõu mitte võtta samal ajal rohkem kui kummagi ravimi üks annus.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega kas monoteeraapiana või kombinatsioonraviskeemis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga tuleb annust vähendada (soovitavat annust vt tabelist 2). Annustamisintervalle tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tabel 2. Annustamissoovitused samaaegseks kasutamiseks mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega

	Mõõdukad CYP3A inhibiitorid	Tugevad CYP3A inhibiitorid
Ivakaftoor monoteeraapiana		
6-aastased ja vanemad, ≥ 25 kg	Üks hommikune 150 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas. Õhtust annust ei võeta.	Üks hommikune 150 mg ivakaftoori tablett kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust annust ei võeta.
Ivakaftoori kombinatsioonraviskeem tesakaftoori/ivakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	Hommikuti vaheldumisi: - esimesel päeval üks tablett 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori - järgmisel päeval üks 75 mg ivakaftoori tablett Jätkata tablettide võtmist vaheldumisi erinevatel päevadel. Õhtust annust ei võeta.	Üks hommikune 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori tablett kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust annust ei võeta.
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	Hommikuti vaheldumisi: - esimesel päeval üks tablett 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori üks kord ööpäevas - järgmisel päeval üks 150 mg ivakaftoori tablett Jätkata tablettide võtmist vaheldumisi erinevatel päevadel. Õhtust annust ei võeta.	Üks hommikune 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust annust ei võeta.
12-aastased ja vanemad	Hommikuti vaheldumisi: - esimesel päeval üks tablett 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori - järgmisel päeval üks 150 mg ivakaftoori tablett Jätkata tablettide võtmist vaheldumisi erinevatel päevadel. Õhtust annust ei võeta.	Üks hommikune 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust annust ei võeta.
Ivakaftoori kombinatsioonraviskeem ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	Hommikuti vaheldumisi: - esimesel päeval kaks tabletti 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori - järgmisel päeval üks 75 mg ivakaftoori tablett Jätkata tablettide võtmist vaheldumisi erinevatel päevadel. Õhtust annust ei võeta.	Kaks hommikust tabletti 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust annust ei võeta.

	Mõõdukad CYP3A inhibiitorid	Tugevad CYP3A inhibiitorid
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	<p>Hommikuti vaheldumisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esimesel päeval kaks tabletti 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori - järgmisel päeval üks 150 mg ivakaftoori tablett <p>Jätkata tablettide võtmist vaheldumisi erinevatel päevadel.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>	<p>Kaks hommikust tabletti 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>
12-aastased ja vanemad	<p>Hommikuti vaheldumisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esimesel päeval kaks tabletti 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori - järgmisel päeval üks 150 mg ivakaftoori tablett <p>Jätkata tablettide võtmist vaheldumisi erinevatel päevadel.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>	<p>Hommikul kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>

Patsientide erirühmad

Eakad

Ivakaftooriga (monoteraapiana või kombinatsioonravi tesakaftoori/ivakaftooriga) ravitud eakate patsientide kohta on väga vähe andmeid. Annuse kohandamine spetsiaalselt sellel patsiendirühmal ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või vähem) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass A) patsientidel ei ole monoteraapiana ega kombinatsioonraviskeemis kasutatava ivakaftoori annuse kohandamine vajalik.

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) tuleb ivakaftoori monoteraapiana kasutamisel annust vähendada 150 mg-ni üks kord ööpäevas.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) tuleb ivakaftoori monoteraapiana kasutamisel annust vähendada 150 mg-ni üle päeva või harvemini.

Kasutamiseks õhtuse annusena kombinatsioonraviskeemis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga vt tabelist 3 soovitusi annustamisskeemi kohta.

Tabel 3. Annustamissoovitused mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele

	Mõõdukas (Child-Pugh' klass B)	Raske (Child-Pugh' klass C)
Ivakaftoor monoterapiana		
6-aastased ja vanemad, ≥ 25 kg	<p>Üks hommikune 150 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>	<p>Kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse: võtta hommikul üks 150 mg ivakaftoori tablett üle päeva või harvemini.</p> <p>Annustamisintervalli tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>
Ivakaftoori kombinatsioonraviskeem tesakaftoori/ivakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	<p>Üks hommikune 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>	<p>Kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse: võtta hommikul üks 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas või harvemini.</p> <p>Annustamisintervalli tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	<p>Üks hommikune 150 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>	<p>Kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse: võtta hommikul üks 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas või harvemini.</p> <p>Annustamisintervalli tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>
12-aastased ja vanemad	<p>Üks hommikune 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>	<p>Kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse: võtta hommikul üks 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas või harvemini.</p> <p>Annustamisintervalli tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>

	Mõõdukas (Child-Pugh' klass B)	Raske (Child-Pugh' klass C)
Ivakaftoori kombinatsioonraviskeem ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	<p>Ei ole soovitatav kasutada. Kasutamist võib kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ja eeldatav kasu ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse: võtta vaheldumisi erinevatel päevadel kas kaks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori tabletti või üks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoor tablett.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>	Ei tohi kasutada.
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	<p>Ei ole soovitatav kasutada. Kasutamist võib kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ja eeldatav kasu ületab riske.</p> <p>Kui kasutatakse: võtta vaheldumisi erinevatel päevadel kas kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti või üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tablett.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>	Ei tohi kasutada.
12-aastased ja vanemad	<p>Ei ole soovitatav kasutada. Kasutamist võib kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ja eeldatav kasu ületab riske.*</p> <p>Kui kasutatakse: võtta vaheldumisi erinevatel päevadel kas kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti või üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tablett.</p> <p>Õhtust annust ei võeta.</p>	Ei tohi kasutada.*

* Vt lõigud 4.4 ja 4.8

Lapsed

Ivakaftoori ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud monoteraapiana alla 4 kuu vanustel lastel ega kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga alla 6 aasta vanustel lastel või kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga alla 6 aasta vanustel lastel. Andmed puuduvad.

Kättesaadavad andmed alla 6 aasta vanuste patsientide kohta, kellel on *CFTR*-geeni mutatsioon *R117H*, on piiratud. Teadaolevad andmed 6-aastaste ja vanemate patsientide kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Suukaudne. Patsiente tuleb juhendada, et tabletid tuleb alla neelata tervelt. Tablette ei tohi enne allaneelamist närida, purustada ega osadeks murda, sest muude manustamisviiside toetamiseks ei ole praegu kliinilisi andmeid saadaval.

Ivakaftoori tablette tuleb võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Ravi ajal tuleb vältida greipi sisaldavaid toite ja jooke (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Uuringutesse 1, 2, 5 ja 6 kaasati ainult sellised tsüstilise fibroosiga patsiendid, kellel oli *CFTR*-geeni vähemalt ühes alleelis värvamutatsioon (III klassi mutatsioon) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* või mutatsioon *G970R* või mutatsioon *R117H* (vt lõik 5.1).

Uuringusse 5 kaasati neli *G970R*-mutatsiooniga patsienti. Kolmel neljast patsiendist muutus hiigi kloriidisisalduse testi tulemus < 5 mmol/l võrra ja selles rühmas FEV₁ kliiniliselt olulist paranemist pärast 8-nädalast ravi ei saavutatud. Kliinilist efektiivsust *CFTR*-geeni *G970R*-mutatsiooniga patsientidel ei olnud võimalik tõestada (vt lõik 5.1).

CFTR-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsete tsüstilise fibroosiga patsientide II faasi uuringu efektiivsuse tulemused ei näidanud statistiliselt olulist erinevust FEV₁-s 16-nädalase ivakaftoorravi ajal võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole ivakaftoori monoterapiana kasutamine neil patsientidel soovitatav.

Ivakaftoori positiivse toime kohta kergema haiguse ja *R117H-7T* mutatsiooniga patsientidel on 6. uuringus vähem tõendeid (vt lõik 5.1).

Ivakaftoori kombinatsioonravi tesakaftoori/ivakaftooriga ei tohi määrata tsüstilise fibroosiga patsientidele, kes on mutatsiooni *F508del* suhtes heterosügootsed ja kellel on *CFTR*-geeni teine mutatsioon, mida ei ole lõigus 4.1 loetletud.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksakahjustus

Ühel tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil tekkis ivakaftoori kombineeritud raviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutamisel maksapuudulikkus, mille tõttu tehti siirdamine. Kasutamisel olemasoleva kaugelearenenud maksahaigusega (nt tsirroos, portaalhüpertensioon) patsientidel tuleb olla ettevaatlik ja kasutada ainult sel juhul, kui saadav kasu eeldatavalt ületab kaasnevaid riske. Neil patsientidel kasutamisel tuleb patsiente pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli mõõdukat transaminaaside (alaniini transaminaas [ALAT] või aspartaadi transaminaas [ASAT]) aktiivsuse suurenemist. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist on täheldatud mõnel patsiendil, keda raviti ainult ivakaftooriga või kombinatsioonraviskeemides tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga. Ivakaftoori kombineeritud raviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutataval patsientidel on nende suurenemistega vahel kaasnenud üldbilirubiini sisalduse samaaegne suurenemine. Seetõttu on soovitatav teha kõikidel patsientidel transaminaaside (ALAT ja ASAT)

aktiivsuse ja üldbilirubiini sisalduse hindamisi enne ravi alustamist ivakaftooriga, iga 3 kuu järel ravi esimesel aastal ja seejärel kord aastas. Kõigil patsientidel, kellel on esinenud maksahaigust või transaminaaside aktiivsuse suurenemist, tuleb kaaluda maksafunktsiooni analüüside sagedamat jälgimist. Transaminaaside aktiivsuse olulise suurenemise korral (nt patsientidel, kellel on ALAT-i või ASAT-i aktiivsus veres normi ülempiirist > 5 korda suurem või ALAT-i või ASAT-i aktiivsus veres normi ülempiirist > 3 korda suurem ja bilirubiini sisaldus on normi ülempiirist > 2 korda suurem) tuleb annustamine katkestada ja kõrvalekallete taandumiseni on vajalik laborianalüüside hoolikas jälgimine. Transaminaaside aktiivsuse vähenemisel tuleb hinnata ravi jätkamise kasu ja riske (vt lõik 4.2, 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Ivakaftoori monoterapia või ivakaftoori ja tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonravi kasutamine raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui raviga seotud kasu ületab riske. Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ivakaftoori kasutada kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga (vt tabel 3 ja lõigud 4.2 ja 5.2).

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav ivakaftoori kasutamine kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga. Ravi võib kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ja eeldatav kasu ületab riske. Kui seda kasutatakse, tuleb seda kasutada ettevaatlikult, vähendatud annusega (vt tabel 3 ja lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik ivakaftoori kasutamisel monoterapiiana või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsiendid pärast elundi siirdamist

Ivakaftoori monoterapiat või kasutamist kombinatsioonravis koos tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seetõttu ei ole selle kasutamine siirdatud elundiga patsientidel soovitatav. Koostoimete kohta tsüklosporiini või takroliimusega vt lõik 4.5.

Lööbenähud

Lööbenähtude esinemissagedus ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga oli naistel, eelkõige hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel, suurem kui meestel. Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite mõju lööbe tekkimisele ei saa välistada. Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel, kellel tekib lööve, tuleb kaaluda ravi katkestamist ivakaftooriga kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ja hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega. Pärast lööbe kadumist tuleb kaaluda ivakaftoori kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga jätkamise sobivust ilma hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditeta. Kui lööve ei kordu, võib kaaluda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise jätkamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed ravimitega

CYP3A indutseerijad

Samaaegsel kasutamisel CYP3A indutseerijatega väheneb ivakaftoori kontsentratsioon oluliselt ning eeldatavasti vähenevad eleksakaftoori ja tesakaftoori kontsentratsioonid ning ivakaftoori efektiivsus võib seetõttu väheneda; seetõttu ei ole ivakaftoori (monoterapiiana või kombinatsioonravis)

ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga) samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori kontsentratsioon oluliselt suureneb. Ivakaftoori (monoteraapiana või kombinatsioonraviskeemis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga) samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb ivakaftoori annust kohandada (vt tabel 2 ja lõigud 4.2 ja 4.5).

Lapsed

Ivakaftooriga ja ivakaftoori sisaldavate raviskeemidega ravitud lastel on teatatud omandatud läätse läbipaistmatuse /katarakti juhtumeid, mis nägemisele mõju ei avaldanud. Kuigi mõnel juhul esines ka teisi riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kokkupuude kiirgusega), ei saa ivakaftooriraviga kaasnevat võimalikku riski välistada. Ravi alustamisel ivakaftooriga, kas monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonis, on soovitatav lastel teha ravieelne oftalmoloogiline kontroll ja järelkontrollid (vt lõik 5.3).

Laktoosisisaldus

Kalydeco sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ivakaftoor on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat, nõrk CYP3A ja P-gp inhibiitor ja potentsiaalne CYP2C9 inhibiitor. *In vitro* uuringud on näidanud, et ivakaftoor ei ole P-gp substraat.

Ivakaftoori farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A-d indutseerivad ained

Ivakaftoori samaaegsel manustamisel rifampitsiini kui tugeva CYP3A indutseerijaga väheneb ivakaftoori kontsentratsioon (AUC) 89% ja väheneb hüdroksümetüülivakaftoori (M1) kontsentratsioon vähem kui ivakaftoori kontsentratsioon. Ivakaftoori (monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis) samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega, nagu rifampitsiin, rifabutiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*), ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ivakaftoori annuse (monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftoori või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis) kohandamist ei soovitata manustamisel koos mõõdukate või nõrkade CYP3A indutseerijatega.

CYP3A inhibiitorid

Ivakaftoor on CYP3A tundlik substraat. Manustamine samaaegselt ketokonasooli kui tugeva CYP3A inhibiitoriga suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni (mõõdetuna kõvera aluse pindalana (AUC)) 8,5-kordselt ja suurendas metaboliidi M1 kontsentratsiooni vähem kui ivakaftoori kontsentratsiooni.

Soovitav on vähendada ivakaftoori annust (monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis) selle manustamisel koos tugevate CYP3A inhibiitoritega, nagu ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin ja klaritromütsiin (vt tabel 2 ja lõigud 4.2 ja 4.4).

Samaaegne manustamine flukonasooli kui CYP3A mõõduka inhibiitoriga suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni 3-kordselt ja suurendas M1 kontsentratsiooni vähem kui ivakaftoori kontsentratsiooni. Soovitav on vähendada ivakaftoori annust (monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis) selle manustamisel koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega, nagu flukonasool, erütromütsiin ja verapamiil (vt tabel 2 ja lõigud 4.2 ja 4.4).

Ivakaftoori samaaegne manustamine greibimahlaga, mis sisaldab üht või mitut CYP3A-d mõõdukalt inhibeerivat komponenti, võib suurendada ivakaftoori kontsentratsiooni. Ravi ajal ivakaftooriga (monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis) tuleb vältida greipi sisaldavaid toite ja jooke (vt lõik 4.2).

Ivakaftoori potentsiaalne koostoime transporteritega

In vitro uuringute kohaselt ei ole ivakaftoor OATP1B1 või OATP1B3 substraat. Ivakaftoor ja selle metaboliidid on *in vitro* BCRP substraadid. Sellele omase läbilaskvuse ja muutumatu kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu ei mõjuta manustamine samaaegselt BCRP inhibiitoritega eeldatavalt ivakaftoori ja M1-IVA kontsentratsioone ning M6-IVA kontsentratsioonide potentsiaalsed muutused ei ole eeldatavalt kliiniliselt olulised.

Tsiprofloksatsiin

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine ivakaftooriga ei mõjutanud ivakaftoori kontsentratsiooni. Ivakaftoori (monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis) manustamisel koos tsiprofloksatsiiniga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Ivakaftoori poolt mõjutatavad ravimid

Ivakaftoori manustamine võib suurendada selliste ravimite süsteemset kontsentratsiooni, mis on CYP2C9 ja/või P-gp ja/või CYP3A tundlikud substraadid, ning see võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid.

CYP2C9 substraadid

Ivakaftoor võib inhibeerida CYP2C9-t. Seetõttu on ivakaftoori (monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftoori või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis) koosmanustamisel varfariiniga soovitatav jälgida rahvusvahelist normitud suhet (INR). Muude ravimite hulka, mille korral võib ekspositsioon suurenedada, kuuluvad glimepiriid ja glipisiid; neid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega.

Digoksiin ja teised P-gp substraadid

Manustamine samaaegselt tundliku P-gp substraadi digoksiiniga suurendas digoksiini kontsentratsiooni 1,3-kordselt, mis on kooskõlas P-gp nõrga inhibeerimisega ivakaftoori poolt. Ivakaftoori (monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftoori või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis) manustamine võib suurendada P-gp tundlikeks substraatideks olevate ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ning kõrvaltoimeid. Kasutamisel samaaegselt digoksiini või teiste kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatidega (näiteks tsüklosporiini, everoliimuse, siroliimuse või takroliimusega) tuleb olla ettevaatlik ja on soovitatav patsienti sobival viisil jälgida.

CYP3A substraadid

Manustamine samaaegselt (suukaudse) midasolaami kui spetsiifilise CYP3A substraadiga suurendas midasolaami kontsentratsiooni 1,5-kordselt, mis näitab CYP3A nõrka inhibeerimist ivakaftoori poolt. CYP3A substraatide (näiteks midasolaam, alprasolaam, diasepaam või triasolaam) annust ei ole manustamisel koos ivakaftooriga (monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftoori või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis) vaja kohandada.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Ivakaftoori (monoteraapiana või tesakaftoori/ivakaftoori või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis) kasutamist on uuritud koos östrogeeni/progesterooni sisaldava suukaudse rasestumisvastase ravimitega kasutamisel ning leitud, et see ei mõjuta oluliselt suukaudse rasestumisvastase ravimi plasmakontsentratsioone. Seetõttu ei ole suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ivakaftoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida ivakaftoori kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas ivakaftoor ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Kättesaadavad farmakokineetilised andmed loomade kohta on näidanud ivakaftoori eritumist lakteerivate emaste rottide piima. Riski vastündinutele/imikutele ei saa seega välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine ivakaftooriga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed ivakaftoori mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad. Ivakaftoor mõjutas fertiilsust rottidel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ivakaftoor mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ivakaftoor võib põhjustada peeringlust (vt lõik 4.8) ning seetõttu tuleb patsientidel soovitada peeringluse tekkimisel mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 6-aastastel ja vanematel patsientidel ivakaftoori kasutamisel on peavalu (23,9%), orofarüngaalne valu (22,0%), ülemiste hingamisteede infektsioon (22,0%), ninakinnisus (20,2%), kõhuvalu (15,6%), nasofarüingiit (14,7%), kõhulahtisus (12,8%), peeringlus (9,2%), lööve (12,8%) ja bakterite sisaldumine rögas (12,8%). Transaminaaside aktiivsuse suurenemist esines 12,8%-l ivakaftooriga ravitud patsientidest *versus* 11,5% platseeboga ravitud patsientidest).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 2-aastastel kuni vähem kui 6-aastastel patsientidel olid ninakinnisus (26,5%), ülemiste hingamisteede infektsioon (23,5%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (14,7%), lööve (11,8%) ja bakterite sisaldumine rögas (11,8%).

Tõsised kõrvaltoimed ivakaftoori kasutanud patsientidel olid muu hulgas kõhuvalu ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 4 on esitatud kõrvaltoimed, mida esines ivakaftoori monoterapia kasutamisel kliinilistes uuringutes (platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringud), milles oli ravi kestus ivakaftooriga 16 kuni 144 nädalat. Tabel 4 annab ülevaate ka muudest kõrvaltoimetest, mida on täheldatud ivakaftoori tesakaftoori/ivakaftooriga ja/või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis kasutamisel. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon	väga sage
	nasofarüngiit	väga sage
	gripp [†]	sage
	riniit	sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpoglükeemia [†]	sage
Närvisüsteemi häired	peavalu	väga sage
	pearinglus	väga sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	kõrva valu	sage
	ebamugavustunne kõrvas	sage
	tinnitus	sage
	kuulmekile hüperemia	sage
	tasakaaluhäire	sage
	kõrva kongestsioon	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumid häired	orofarüngeaalne valu	väga sage
	ninakinnisus	väga sage
	ebanormaalne hingamine [†]	sage
	rinorröa [†]	sage
	sinusiit	sage
	neelu punetus	sage
Seedetrakti häired	vilistav hingamine [†]	aeg-ajalt
	kõhuvalu	väga sage
	kõhulahtisus	väga sage
	valu ülakõhus [†]	sage
	puhitus [†]	sage
	iiveldus [*]	sage
Maksa ja sapiteede häired	transaminaaside aktiivsuse suurenemine	väga sage
	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine [†]	sage
	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine [†]	sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
	maksakahjustus [^]	teadmata
	üldbilirubiini sisalduse suurenemine [^]	teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	väga sage
	akne [†]	sage
	sügelus [†]	sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	mass rinnanäärmes	sage
	rinnanäärme põletik	aeg-ajalt
	günekomastia	aeg-ajalt
	nibu häire	aeg-ajalt
	nibu valu	aeg-ajalt
Uuringud	bakterite sisaldumine rögas	väga sage
	vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine [†]	sage
	vererõhu tõus [†]	aeg-ajalt

* Kõrvaltoime ja esinemissagedus, millest on teatatud kliinilistes uuringutes, kus patsiendid kasutasid ivakaftoori kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga.

† Kõrvaltoime ja esinemissagedus, millest on teatatud kliinilistes uuringutes, kus patsiendid kasutasid ivakaftoori kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga.

[^] Maksakahjustust (ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine ja üldbilirubiini sisalduse suurenemine) esines turuletulekujärgsete teadete põhjal ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga. See hõlmas ka maksakahjustust, mille tõttu oli vajalik siirdamine ühel olemasoleva tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Ivakaftoori monoterapiana kasutamise 48 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes 1 ja 2, mis viidi läbi 6-aastaste ja vanemate patsientidega, oli transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse maksimaalse suurenemise > 8 , > 5 või $> 3 \times$ normaalse aktiivsuse ülempiirist esinemissagedus vastavalt ivakaftooriga ravitavatel patsientidel 3,7%, 3,7% ja 8,3% ning platseeboga ravitavatel patsientidel 1,0%, 1,9% ja 8,7%. Kaks patsienti, kellest üks kasutas platseebot ja üks ivakaftoori, katkestasid lõplikult ravi transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu, mõlemal $> 8 \times$ normaalse taseme ülempiirist. Mitte ühelgi ivakaftooriga ravitaval patsiendil ei tekkinud transaminaaside aktiivsuse suurenemist $> 3 \times$ normaalse taseme ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 1,5 \times$ normaalse taseme ülempiirist. Ivakaftooriga ravitavatel patsientidel möödusid transaminaaside aktiivsuse suurenemised kuni $5 \times$ normaalse taseme ülempiirist enamasti ilma ravi katkestamiseta. Ivakaftoori annustamine katkestati enamikul patsientidest, kellel transaminaaside aktiivsus suurenes $> 5 \times$ normaalse taseme ülempiirist. Kõigil juhtudel, mil annustamine transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ja seda seejärel jätkati, oli võimalik ivakaftoori annustamist õnnestunult jätkata (vt lõik 4.4).

Tesakaftoori/ivakaftoori platseebokontrolliga III faasi uuringutes (kuni 24 nädalat) oli transaminaaside maksimaalse aktiivsuse (ALAT või ASAT) > 8 , > 5 või $> 3 \times$ normi ülempiirist esinemissagedus tesakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel 0,2%, 1,0% ja 3,4% ja platseeboga ravitud patsientidel 0,4%, 1,0% ja 3,4%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu lõpetasid alatiseks ravi ravirühmas üks patsient (0,2%) ja platseeborühmas 2 patsienti (0,4%). Mitte ühelgi tesakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsiendil ei esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist $> 3 \times$ normi ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 2 \times$ normi ülempiirist.

Ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori 24-nädalases III faasi platseebokontrolliga uuringus olid need osakaalud ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ravitud patsientidel 1,5%, 2,5% ja 7,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 1,0%, 1,5% ja 5,5%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus kõrvaltoimena oli ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonravis

ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ravitud patsientidel 10,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 4,0%. Turuletulekujärgselt on teatatud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lõpetamise juhtudest (vt lõik 4.4).

Lööbenähud

Ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonraviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga on täheldatud lööbenähte, mis olid üldjuhul raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ning esinesid sagedamini ravitud naispatsientidel (16,3%) ja hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutanud naistel (20,5%). Vt lõik 4.4.

Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine

Ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonraviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga täheldati patsientidel üldiselt mööduvaid ja asümptomaatilisi kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemisi, mis ravi lõpetamist ei põhjustanud.

Vererõhu tõus

Ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonraviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga täheldati patsientidel keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu maksimaalset tõusu ravieelselt tasemelt vastavalt 3,5 mmHg ja 1,9 mmHg.

Lapsed

Ivakaftoori monoterapia ohutusandmeid hinnati 6 patsiendil vanuses 4 kuud kuni vähem kui 6 kuud, 11 patsiendil vanuses 6 kuud kuni vähem kui 12 kuud, 19 patsiendil vanuses 12 kuud kuni vähem kui 24 kuud, 34 patsiendil vanuses 2 aastat kuni vähem kui 6 aastat, 61 patsiendil vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat ja 94 patsiendil vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat.

Ivakaftoori (monoterapiana või kombinatsioonravis) ohutusprofiil on lastel üldjuhul sarnane ja samalaadne ka täiskasvanud patsientide profiiliga.

2., 5. ja 6. uuringus (6- kuni vähem kui 12-aastased patsiendid), 7. uuringus (2- kuni vähem kui 6-aastased patsiendid) ja 8. uuringus (6 kuni vähem kui 24 kuu vanused patsiendid) täheldatud transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedust on kirjeldatud tabelis 5. Platseebokontrolliga uuringutes oli transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus sarnane ravi korral ivakaftooriga (15,0%) ja platseeboga (14,6%). Lastel olid maksafunktsioonide analüüsides suurenemised üldjuhul kõrgemad kui vanematel patsientidel. Kõigis populatsioonides taastusid maksafunktsiooni analüüsides suurenemised pärast ravi katkestamist ravieelsele tasemele ning peaaegu kõikidel juhtudel, mil annustamine transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ja seda seejärel jätkati, oli võimalik ivakaftoori annustamist õnnestunult jätkata (vt lõik 4.4). Täheldati reaktsiooni taastekke juhtumeid taasalustamisel. 7. uuringus lõpetati ivakaftoori kasutamine püsivalt ühel patsiendil. 8. uuringus kummaski vanusekohordis ühelgi patsiendil üldbilirubiini sisaldus ei tõusnud ning ühelgi patsiendil transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi ivakaftooriga ei lõpetatud (transaminaaside aktiivsuse suurenemise ravi kohta vt lõik 4.4).

Tabel 5. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine 4 kuu kuni < 12 aasta vanustel ainult ivakaftoriga ravitud patsientidel

	n	Patsientide % > 3 × normi ülempiirist	Patsientide % > 5 × normi ülempiirist	Patsientide % > 8 × normi ülempiirist
6 kuni < 12 aastat	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 kuni < 6 aastat	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 kuni < 24 kuud	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 kuni < 12 kuud	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 kuni < 6 kuud	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ivakaftoori üleannustamise puhuks spetsiaalne antidoot puudub. Üleannustamise raviks on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude, maksafunktsiooni analüüside ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained, ATC-kood: R07AX02

Toimemehhanism

Ivakaftoor on CFTR-valgu võimendaja, s.t ivakaftoor suurendab *in vitro* CFTR-kanali värava funktsiooni kloriidide transpordi suurendamiseks teatavate väravamutatsioonide korral (loetletud lõigus 4.1), mille puhul on kanali avatuse tõenäosus väiksem kui normaalse CFTR-i korral. Ivakaftoor võimendas kanali avatuse tõenäosust ka R117H-CFTR-i korral, mille puhul on nii kanali avatuse (väravafunktsioon) tõenäosus väike kui ka kanali voolu amplituud (juhtivus) väiksem. G970R-mutatsioon põhjustab splaissingudefekti, mille tagajärjel raku pinnal CFTR-alk puudub või seda on vähe; sellega võivad olla seletatavad 5. uuringus selle mutatsiooniga osalejatel täheldatud tulemused (vt andmeid lõikudes „Farmakodünaamilised toimed“ ja „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“).

Ühe kanali pisivoolu mõõtmistega *in vitro* katsetes saavutatud ravivastused membraanilapikeste kasutamise näriiliste rakkudest, mis ekspresseerivad CFTR-i muteerunud vorme, ei pruugi vastata *in vivo* saavutatavale farmakodünaamilisele ravivastusele (nt high kloriidisisalduse osas) või kliinilisele kasule. Täpset mehhanismi, mille kaudu ivakaftoor võimendab selles süsteemis CFTR-i normaalsete ja teatavate muteerunud vormide väravaaktiivsust, ei ole täielikult selgitatud.

Farmakodünaamilised toimed

Ivakaftoor monoteeraapiana

Uuringutes 1 ja 2 patsientidega, kellel oli CFTR-geeni ühes alleelis mutatsioon G551D, vähendas ivakaftoor kiiresti (oli märgatav pärast 15-päevast ravi) ja olulisel määral high kloriidisisaldust (keskmine muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli vastavalt -48 mmol/l (95% usaldusvahemik - 51; -45) ja -54 mmol/l (95% usaldusvahemik -62; -47)), ja püsivalt (toime püsis kuni 48. nädalani).

Uuringu 5 I osas patsientidega, kellel oli *CFTR*-geeni mitte-*G551D* värvamutatsioon, tekkis ivakaftoorravi tulemusena 8 ravinädala jooksul hiigi kloriidisisalduse kiire (15 päeva) ja märgatav keskmine muutus -49 mmol/l (95% usaldusvahemik -57; -41) ravieelse tasemega võrreldes. Kuid *CFTR*-geeni *G970R*-mutatsiooniga patsientidel oli hiigi kloriidisisalduse keskmine (standardhälve) absoluutne muutus 8. nädalaks -6,25 (6,55) mmol/l. I osaga sarnaseid tulemusi täheldati ka uuringu II osas. 4. nädala järelkontrolli visiidil (4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest) oli hiigi kloriidisisalduse keskmiste väärtuste suundumus igas rühmas ravieelse taseme suunas.

Uuringus 6 tsüstilise fibroosiga 6-aastaste või vanemate patsientidega, kellel oli *CFTR*-geeni mutatsioon *R117H*, oli 24-nädalase ravi tulemusena hiigi kloriidisisalduse keskmine muutus algtasemega võrreldes -24 mmol/l (95% usaldusvahemik -28; -20). Alarühmade analüüsides vanuse järgi oli raviviiside vahe 18-aastaste ja vanemate patsientide puhul -21,87 mmol/l (95% usaldusvahemik: -26,46; -17,28) ja 6...11-aastaste patsientide puhul -27,63 mmol/l (95% usaldusvahemik: -37,16; -18,10). Sellesse uuringusse oli kaasatud kaks 12- kuni 17-aastast patsienti.

Ivakaftoor tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonravis

Patsientidel, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed, oli ravivastuse erinevus ivakaftoori (tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonravis) ja platseebo vahel keskmise absoluutse muutusena hiigi kloriidisisalduses ravieelselt tasemelt 24. nädalaks -10,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -11,4; -8,8).

Patsientidel, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja kellel teine mutatsioon seostus *CFTR*-i jääkaktiivsusega, oli ravivastuse erinevus tesakaftoori/ivakaftoori ja platseebo vahel keskmise absoluutse muutusena hiigi kloriidisisalduses ravieelselt tasemelt 8. nädalaks -9,5 mmol/l (95% usaldusvahemik: -11,7; -7,3) ja ivakaftoori ja platseebo vahel -4,5 mmol/l (95% usaldusvahemik: -6,7; -2,3).

6- kuni vähem kui 12-aastastel patsientidel, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või heterosügootsed ja kellel teine mutatsioon seostus *CFTR*-i jääkaktiivsusega, oli tesakaftoori/ivakaftoori rühmas keskmine absoluutne muutus hiigi kloriidisisalduses ravieelselt tasemelt 8. nädalaks -12,3 mmol/l (95% usaldusvahemik: -15,3; -9,3).

Ivakaftoor kombinatsioonraviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Patsientidel, kellel oli ühes alleelis *F508del*-mutatsioon ja teises alleelis mutatsioon, mis prognoosib kas *CFTR*-valgu mitteprodutseerimist või sellise *CFTR*-valgu produtseerimist, mis kloriide ei transpordi ja ravile ivakaftooriga ja tesakaftoori/eleksakaftooriga (minimaalse funktsiooni mutatsioon) *in vitro* ei allu, oli ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori võrdlemisel platseeboga raviviiside erinevus hiigi kloriidisisalduse keskmise absoluutne muutuse suhtes 24. nädalaks -41,8 mmol/l (95% usaldusvahemik: -44,4; -39,3).

Patsientidel, kes olid *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed, oli ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori võrdlemisel tesakaftoori/ivakaftooriga raviviiside erinevus hiigi kloriidisisalduse keskmise absoluutne muutuse suhtes 4. nädalaks -45,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -50,1; -40,1).

Patsientidel, kes olid heterosügootsed *F508del*-mutatsiooni suhtes ja kellel oli teises alleelis värvadefektiga või *CFTR*-i jääkaktiivsusega mutatsioon, oli ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori võrdlemisel kontrollrühmaga (ivakaftoori monoterapia rühm pluss tesakaftoori/ivakaftoori rühm) raviviiside erinevus hiigi kloriidisisalduse keskmise absoluutse muutuse suhtes 8. nädalaks -23,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -26,1; -20,1).

Patsientidel vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga, oli hiigi kloriidisisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelsega ($n = 62$) võrreldes 24. nädalaks ($n = 60$) -60,9 mmol/l (95% usaldusvahemik: -63,7; -58,2)*. Hiigi kloriidisisalduse keskmine

absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 12. nädalaks (n = 59) oli -58,6 mmol/l (95% usaldusvahemik: -61,1; -56,1).

* Kõikide analüüsides osalenute kohta ei olnud järelkontrolli visiitidel andmeid saadaval, eelkõige alates 16. nädalast. Andmete kogumise võimalusi 24. nädalal takistas COVID-19 pandeemia. 12. nädala andmeid mõjutas pandeemia vähem.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ivakaftoor monoteerapia

1. ja 2. uuring: uuringud tsüstilise fibroosiga patsientidega, kellel oli G551D väravamutatsioon

Ivakaftoori efektiivsust on hinnatud kahes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, mitmekeskuselises uuringus kliiniliselt stabiilsetel tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli G551D mutatsioon CFTR-geeni vähemalt 1 alleelis ja FEV₁ ≥ 40% eeldatavast.

Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid 1:1 rühmadesse, kus manustati kas 150 mg ivakaftoori või platseebot iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga 48 nädala jooksul lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile (nt tobramütsiin, alfadornaas). Inhaleeritavat hüpertooniilist naatriumkloriidi lahust ei lubatud kasutada.

1. uuringus hinnati 161 patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad; 122 (75,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon F508del. Uuringu algul kasutasid platseeborühma patsiendid teatavaid ravimeid sagedamini kui ivakaftoori rühmas. Need ravimid olid muu hulgas alfadornaas (73,1% versus 65,1%), salbutamool (53,8% versus 42,2%), tobramütsiin (44,9% versus 33,7%) ja salmeterool/flutikasoon (41,0% versus 27,7%). Ravieelne keskmine eeldatav FEV₁ oli 63,6% (vahemik: 31,6% kuni 98,2%) ja keskmine vanus 26 aastat (vahemik: 12...53 aastat).

2. uuringus hinnati 52 patsienti, kes olid skriinimisel 6...11 aasta vanused; keskmine (standardhälve) kehakaal oli 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon F508del. Ravieelne keskmine eeldatav FEV₁ oli 84,2% (vahemik: 44,0% kuni 133,8%) ja keskmine vanus 9 aastat (vahemik: 6...12 aastat); 8 (30,8%) patsiendil platseeborühmas ja 4 (15,4%) patsiendil ivakaftoori rühmas oli ravieelne eeldatav FEV₁ vähem kui 70%.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli keskmine absoluutne FEV₁ (% eeldatavast) muutus ravieelse tasemega võrreldes 24. ravinädalal.

1. uuringus oli eeldatava FEV₁ muutuse erinevus ivakaftoori ravirühma ja platseeborühma vahel 24. nädalaks 10,6 protsendipunkti (95% usaldusvahemik 8,6; 12,6) ja 2. uuringus 12,5 protsendipunkti (95% usaldusvahemik 6,6; 18,3). Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine suhteline muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli ivakaftoori ja platseeborühma vahel 1. uuringus 17,1% (95% usaldusvahemik 13,9; 20,2) ja 2. uuringus 15,8% (95% usaldusvahemik 8,4; 23,2). FEV₁ (l) keskmine muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli 1. uuringus ivakaftoori rühmas 0,37 l ja platseeborühmas 0,01 l ning 2. uuringus ivakaftoori rühmas 0,30 l ja platseeborühmas 0,07 l. Mõlemas uuringus algas FEV₁ paranemine kiiresti (15. päeval) ja püsis 48. nädalani.

Eeldatava FEV₁ protsendi keskmise absoluutse (% eeldatavast) muutuse erinevus (95% usaldusvahemik) ravi tulemusena ivakaftoori- ja platseeborühma vahel ravieelselt tasemelt kuni 24. nädalani oli 12...17-aastastel patsientidel 1. uuringus 11,9 protsendipunkti (95% usaldusvahemik 5,9; 17,9). 2. uuringus patsientidel, kelle ravieelne eeldatav FEV₁ oli suurem kui 90%, oli vastav näitaja 24. nädalaks 6,9 protsendipunkti (95% usaldusvahemik -3,8; 17,6).

Tulemused kliiniliselt oluliste teiseste tulemusnäitajate osas on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Ivakaftoori toime teistele efektiivsuse tulemusnäitajatele 1. ja 2. uuringus

Tulemusnäitaja	1. uuring		2. uuring	
	Ravi erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus	Ravi erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus
CFQ-R^b respiratoorse osa skoori keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt (punktide arv)^c				
24. nädalaks	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
48. nädalaks	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Pulmonaalse ägenemise suhteline risk				
24. nädalaks	0,40 ^d	0,0016	–	–
48. nädalaks	0,46 ^d	0,0012	–	–
Kehamassi keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt (kg)				
24. nädalal	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
48. nädalal	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Kehamassiindeksi keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt (kg/m²)				
24. nädalal	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
48. nädalal	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Z-skooride keskmine muutus ravieelselt tasemelt				
Kehamassile-vanusele kohandatud Z-skoor 48. nädalal ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
KMI-le-vanusele kohandatud Z-skoor 48. nädalal ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

–: nähtude vähese esinemissageduse tõttu analüüsimata

^a Ravierinevus = ivakaftoori toime – platseebo toime

^b CFQ-R: tsüstilise fibroosi küsimustik (täiendatud versioon) on spetsiaalselt tsüstilise fibroosiga patsientidele mõeldud tervisega seotud elukvaliteedi küsimustik.

^c 1. uuringu andmetes on täiskasvanute/noorukite CFQ-R-versiooni ja 12...13-aastaste CFQ-R-versiooni koondandmed; 2. uuringu andmed põhinevad 6...11-aastaste laste CFQ-R-versioonil

^d Esimese pulmonaalse ägenemiseni kuluv aeg, riskitiheduste suhe

^e Alla 20 aasta vanustel uuringus osalejatel (USA Haiguste Ennetamise ja Tõrje Keskuse (CDC) kasvutabelid)

Uuring 5: mitte-G551D väravamutatsioonidega tsüstilise fibroosiga patsiendid

Uuring 5 oli III faasi kaheosaline randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga ristuuring (I osa), millele järgnes 16-nädalane avatud jätkuperiood (II osa), ivakaftoori ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks 6-aastastel ja vanematel tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel on *CFTR*-geeni mutatsioon *G970R* või mitte-*G551D* väravamutatsioon (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* või *G1349D*).

I osas randomiseeriti patsiendid suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile 8 nädala jooksul iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga kas 150 mg ivakaftoori või platseebot, ning kes viidi pärast 4...8-nädalast väljauhteperioodi teiseks 8-nädalaseks perioodiks üle teisele ravile. Inhaleeritava hüpertoonilise soolalahuse kasutamine ei olnud lubatud. II osas manustati kõikidele patsientidele I osas ette nähtud viisil ivakaftoori veel 16 nädala jooksul. I osa platseebo/ivakaftoori ravijärjestusse randomiseeritud patsientide pideva ivakaftoorravi kestus oli 24 nädalat ning I osa ivakaftoori/platseebo ravijärjestusse randomiseeritud patsientidel 16 nädalat.

Kaasati 39 patsienti (keskmine vanus 23 aastat), kelle ravieelne FEV₁ oli ≥ 40% eeldatavast (keskmine FEV₁ 78% eeldatavast (vahemik 43% kuni 119%)). Neist 62%-l (24/39) oli *CFTR*-geeni teises alleelis *F508del*-mutatsioon. II osas jätkas kokku 36 patsienti (18 kummastki ravijärjestusest).

Uuringu 5 I osas oli platseeboga ravitud patsientidel keskmine ravieelne FEV₁ protsent eeldatavast 79,3% ja ivakaftooriga ravitud patsientidel oli see väärtus 76,4%. Keskmine üldine väärtus pärast ravi alustamist oli vastavalt 76,0% ja 83,7%. Eeldatav FEV₁ protsendi (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) keskmine absoluutne muutus 8. nädalaks ravieelsega võrreldes oli ivakaftoori perioodil 7,5% ja platseebo perioodil -3,2%. Ravi täheldatud erinevus (95% usaldusvahemik) ivakaftoori ja platseebo rühma vahel oli 10,7% (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Ivakaftoori toime uuringu 5 üldises populatsioonis (sealhulgas teiseste tulemusnäitajate osas: kehamassiindeksi absoluutne muutus 8. nädalaks ja CFQ-R respiratoorse osa skoori absoluutne muutus 8. ravinädalaks) ja iga mutatsiooni korral (higi kloriidisisalduse ja eeldatava FEV₁ protsendi absoluutsed muutused 8. nädalaks) on esitatud tabelis 7. Kliiniliste (eeldatava FEV₁ protsent) ja farmakodünaamiliste (higi kloriidisisaldus) ravivastuste põhjal ivakaftoorile ei olnud efektiivsust *G970R*-mutatsiooniga patsientidel võimalik tõestada.

Tabel 7. Ivakaftoori toime efektiivsuse muutujatele üldises populatsioonis ja iga *CFTR*-geenimutatsiooni korral

FEV ₁ protsendi eeldatavast absoluutne muutus	Kehamassi indeks (kg/m ²)	CFQ-R respiratoorse osa skoor (punktides)
8. nädalaks	8. nädalaks	8. nädalaks
Kõik patsiendid (n = 39) Tulemused esitatud keskmise (95% usaldusvahemik) muutusena ravieelsega võrreldes ivakaftoori vs platseeboga ravitud patsientidel:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Mutatsiooni tüübi järgi rühmitatud patsiendid (n) Tulemused esitatud keskmise (minimaalne, maksimaalne) muutusena 8. nädalaks ravieelsega võrreldes ivakaftooriga ravitud patsientidel*:		
Mutatsioon (n)	Higi kloriidisisalduse absoluutne muutus (mmol/l)	Eeldatava FEV ₁ protsendi absoluutne muutus (protsendipunktides)
	8. nädalal	8. nädalal
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

* Mutatsioonide väikese arvu tõttu statistilist analüüsi ei tehtud.

[†] Ühe *G551S*-mutatsiooniga patsiendi tulemus 8. nädala andmetega.

^{††} Higi kloriidisisalduse absoluutse muutuse analüüsis n = 3.

[#] Põhjustab splaissingudefekti, mille tagajärjel raku pinnal *CFTR*-valk puudub või seda on vähe.

Uuringu 5 II osas oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus pärast 16-nädalast (I osas ivakaftoori/platseebo ravijärjestusse randomiseeritud patsiendid) pidevat ravi ivakaftooriga 10,4% (13,2%). Järelkontrolli visiidil 4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus II osa 16. nädalaga võrreldes -5,9% (9,4%). Platseebo/ivakaftoori ravijärjestusse randomiseeritud patsientidel oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) täiendav muutus 3,3% (9,3%)

pärast täiendavat 16-nädalast ravi ivakaftooriga. Järelkontrolli visiidil 4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus II osa 16. nädalaga võrreldes -7,4% (5,5%).

3. uuring: uuring tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli CFTR-geeni mutatsioon F508del

3. uuring (A-osa) oli 16-nädalane, 4:1 randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga, paralleelrühmaga II faasi uuring, kus 140 tsüstilise fibroosiga patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad ja CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsed ning kellel oli FEV₁ ≥ 40% eeldatavast, said platseebot või ivakaftoori annuses 150 mg iga 12 tunni järel.

Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt kuni 16. nädalani (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) oli ivakaftoori rühmas 1,5 protsendipunkti ja platseeborühmas -0,2 protsendipunkti. Erinevus ivakaftoori ja platseebo kasutamisel oli 1,7 protsendipunkti (95% usaldusvahemik -0,6; 4,1); see ei olnud statistiliselt oluline ($P = 0,15$).

4. uuring: avatud jätku-uuring

4. uuringus viidi 1. ja 2. uuringus platseeboravi lõpetanud patsiendid üle ivakaftoori kasutamisele ja ivakaftooriga ravitud patsientidel jätkati selle kasutamist vähemalt 96 nädala vältel, s.t platseebo/ivakaftoori rühma patsientidel oli ivakaftoorravi kestus vähemalt 96 nädalat ja ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel vähemalt 144 nädalat.

1. uuringust viidi 4. uuringusse üle 144 patsienti, neist 67 platseebo/ivakaftoori rühmast ja 77 ivakaftoori/ivakaftoori rühmast. 2. uuringust viidi 4. uuringusse üle 48 patsienti, neist 22 platseebo/ivakaftoori rühmast ja 26 ivakaftoori/ivakaftoori rühmast.

Tabelis 8 on esitatud mõlema patsientide rühma tulemused eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutse muutuse osas. Platseebo/ivakaftoori rühma patsientide ravieelne eeldatava FEV₁ protsent on 4. uuringust ja ivakaftoori/ivakaftoori rühma ravieelne väärtus on 1. ja 2. uuringust.

Tabel 8. Ivakaftoori toime eeldatava FEV₁ protsendile 4. uuringus

Algne uuring ja ravirühm	Ivakaftoorravi kestus (nädalates)	Eeldatava FEV ₁ protsendi absoluutne muutus ravieelse tasemega võrreldes (protsendipunktides)	
		n	Keskmine (standardhälve)
1. uuring			
Ivakaftoor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Platseebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
2. uuring			
Ivakaftoor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Platseebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Ravi toimus pimendatud, kontrollitud, 48-nädalase III faasi uuringu käigus.

[†] Muutus eelmise uuringu ravieelse tasemega võrreldes pärast 48-nädalast platseeboravi.

1. uuringust üle tulnud ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientide ($n = 72$) eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutse muutuse võrdlemisel 4. uuringu ravieelse tasemega oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus 0,0% (9,05), kuid 2. uuringust üle tulnud ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel ($n = 25$) oli see muutus 0,6% (9,1). See näitab, et ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel püsis eeldatava FEV₁ protsendi algse uuringu 48. nädalal täheldatud paranemine (0-päevast 48. nädalani) 144. nädalani. 4. uuringus täiendavat paranemist (48. nädalast 144. nädalani) ei toimunud.

1. uuringus platseebo/ivakaftoori rühmas olnud patsientidel oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastast suurem algses uuringus, mil patsiendid kasutasid platseebot (1,34 nähtu aastast), võrreldes sellele järgnenud 4. uuringuga, mil patsiendid viidi üle ivakaftoori kasutamisele (1. päevast kuni 48. nädalani 0,48 juhtu aastast ja 48...96. nädalal 0,67 juhtu aastast). 1. uuringu ivakaftoori/ivakaftoori rühmas olnud patsientidel oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastast 1. päevast kuni 48. nädalani ivakaftoorravi ajal 0,57 juhtu aastast. Pärast 4. uuringusse ületoomist oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastast 1. päevast kuni 48. nädalani 0,91 juhtu aastast ja 48...96. nädalal 0,77 juhtu aastast.

2. uuringust ületoodud patsientidel oli juhtude arv üldjuhul väike.

6. uuring: uuring tsüstilise fibroosiga patsientidega, kellel oli CFTR-geeni mutatsioon R117H

6. uuringus hinnati 69 patsienti, kes olid 6-aastased või vanemad; 53 (76,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon *F508del*. Kinnitust leidnud *R117H* polü-T variandid olid 38 patsiendil *5T* ja 16 patsiendil *7T*. Ravielne keskmine eeldatav FEV₁ oli 73% (vahemik: 32,5% kuni 105,5%) ja keskmine vanus 31 aastat (vahemik: 6 kuni 68 aastat). Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus ravieelse tasemega võrreldes 24. nädalaks oli ivakaftoori rühmas 2,57 protsendipunkti ja platseeborühmas 0,46 protsendipunkti. Ivakaftoorravi hinnanguline erinevus platseeboga võrreldes oli 2,1 protsendipunkti (95% usaldusvahemik -1,1; 5,4).

18-aastaste ja vanemate patsientide kohta (26 patsienti platseeborühmas ja 24 ivakaftoori rühmas) viidi läbi eelnevalt kavandatud alarühma analüüs. Ravi tulemusena ivakaftooriga saavutati eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus 24. nädalaks ivakaftoori rühmas 4,5 protsendipunkti võrreldes -0,46 protsendipunktiga platseeborühmas. Hinnanguline ivakaftoorravi erinevus võrreldes platseeboga oli 5,0 protsendipunkti (95% usaldusvahemik 1,1; 8,8).

Kinnitust leidnud geneetilise variandiga *R117H-5T* patsientide alarühma analüüsis oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmise absoluutse muutuse erinevus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes ivakaftoori rühma ja platseeborühma vahel 5,3% (95% usaldusvahemik 1,3; 9,3). Kinnitust leidnud geneetilise variandiga *R117H-7T* patsientidel oli ivakaftoorravi erinevus platseeboga võrreldes 0,2% (95% usaldusvahemik -8,1; 8,5).

Teiseste efektiivsuse muutujate osas raviviiside vahelisi erinevusi ivakaftoori ja platseeborühma vahel KMI absoluutses muutuses ravieelsega võrreldes 24. ravinädalaks või ajas kopsuhaiguse esmakordse ägenemiseni ei täheldatud. Raviviiside vahelisi erinevusi täheldati CFQ-R respiratoorse valdkonna skoori absoluutses muutuses 24. nädalaks (ivakaftoorravi erinevus platseeboga võrreldes oli 8,4 [95% usaldusvahemik 2,2; 14,6] punkti) ja higi kloriidisalduse keskmise muutuse osas ravieelsega võrreldes (vt „Farmakodünaamilised toimed“).

Ivakaftoori kombinatsioonravi tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Ivakaftoori tesakaftoori/ivakaftooriga kombinatsioonravi kasutamise efektiivsust ja ohutust tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel hinnati kahes kliinilises uuringus: 24-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, mis viidi läbi 504 patsiendiga, kes olid mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed, ja 8-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo- ja ivakaftoori-kontrolliga, kahe perioodi ja kolme ravimeetme ristuuris, kuhu kaasati 244 patsienti, kes olid mutatsiooni *F508del* suhtes heterosügootsed ja kellel avaldus *CFTR*-geeni jääkaktiivsusega seotud teine mutatsioon. Kombinatsioonravi pikaajalist ohutust ja efektiivsust hinnati mõlemal patsiendirühmal ka 96-nädalases avatud, pikaajalises ülemineku-jätku-uuringus. Lisateabega tutvumiseks vaadake tesakaftoori/ivakaftoori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ivakaftoori kombinatsioonraviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutamise efektiivsust ja ohutust tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel hinnati kolmes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga (*F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed patsiendid ja minimaalse funktsiooniga mutatsioon teises alleelis, n = 403) ja aktiivse kontrollrühmaga (*F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed patsiendid, n = 107, või

F508del-mutatsiooni suhtes heterosügootsed patsiendid värvafunktsiooni või CFTR-i jääkaktiivsusega teises alleelis, $n = 258$) uuringus kestusega vastavalt 24, 4 ja 8 nädalat. Kõigis uuringutes osalenud patsiendid vastasid 96-nädalastesse avatud, üleminekuga uuringutesse kaasamise tingimustele. Täiendavaid andmeid vt ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori ravimi omaduste kokkuvõttest.

Lapsed

Ivakaftoori kombinatsioonraviskeem tesakaftoori/ivakaftooriga

Efektiivsust ja ohutust 6- kuni vähem kui 12-aastastel patsientidel (keskmine vanus 8,6 aastat) hinnati 8-nädalases topeltpimedas III faasi uuringus 67 patsiendil, kes randomiseeriti suhtega 4:1 kas ivakaftoori kombinatsioonraviskeemi tesakaftoori/ivakaftooriga või pimendatud rühma. 42 patsienti olid *F508del* mutatsiooni (F/F) suhtes homosügootsed ja 12 olid heterosügootsed *F508del* mutatsiooni suhtes ja teise mutatsiooni suhtes, mida seostatakse CFTR-i jääkaktiivsusega (F/RF). Patsiendid vastasid avatud 96-nädalasse jätku-uuringusse kaasamise tingimustele. Lisateavet on esitatud tesakaftoori/ivakaftoori ravimi omaduste kokkuvõttes.

Ivakaftoori kombinatsioonraviskeem ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust uuriti 24-nädalases avatud uuringus 66 patsiendil vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta (keskmine ravieelne vanus 9,3 aastat), kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga. Täiendavaid andmeid on esitatud ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori ravimi omaduste kokkuvõttes.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Kalydecoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsüstilise fibroosi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ivakaftoori farmakokineetika tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel on sarnane.

Pärast ühekordse 150 mg annuse suukaudset manustamist täis kõhuga tervetele vabatahtlikele olid keskmised (\pm standardhälve) AUC ja C_{max} vastavalt 10 600 (± 5260) ng*h/ml ja 768 (± 233) ng/ml. Pärast annustamist iga 12 tunni järel saavutati ivakaftoori tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas 3. kuni 5. päevaks, korduval manustamisel olid kontsentratsioonid 2,2 kuni 2,9 korda suuremad.

Imendumine

Pärast ivakaftoori korduvate suukaudsete annuste manustamist suurenes ivakaftoori kontsentratsioon üldiselt annuse suurenedes 25 mg-lt iga 12 tunni järel 450 mg-ni iga 12 tunni järel. Manustamisel koos rasva sisaldava toiduga suurenes ivakaftoori kontsentratsioon ligikaudu 2,5- kuni 4-kordselt. Koos tesakaftoori ja eleksakaftooriga manustamisel oli AUC suurenemine sarnane (vastavalt ligikaudu 3-kordselt ja 2,5- kuni 4-kordselt). Seega tuleb monoteraapiana või kombinatsioonraviskeemis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutatavat ivakaftoori manustada rasva sisaldava toiduga. T_{max} -i mediaan (vahemik) täis kõhuga on ligikaudu 4,0 (3,0; 6,0) tundi.

Ivakaftoori graanulitel (2×75 mg kotikesed) oli nende manustamisel tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele koos rasva sisaldava toiduga 150 mg tabletiga sarnane biosaadavus. Graanulite geomeetiline vähimruutude keskmine suhe (90% usaldusvahemik) tablettidega võrreldes oli $AUC_{0-\infty}$ puhul 0,951 (0,839; 1,08) ja C_{max} -i puhul 0,918 (0,750; 1,12). Toidu mõju ivakaftoori imendumisele on mõlema ravimvormi, s.t tablettide ja graanulite puhul sarnane.

Jaotumine

Ivakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige alfa-1-happelise glükoproteiini ja albumiiniga. Ivakaftoor ei seonu inimese vere punalibledega. Pärast ivakaftoori 150 mg suukaudset manustamist iga 12 tunni järel 7 päeva jooksul täis kõhuga tervetele vabatahtlikele oli keskmine (\pm standardhälve) näiline jaotusruumala 353 l (\pm 122).

Biotransformatsioon

Ivakaftoor metaboliseerub inimestel ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerub ivakaftoor eelkõige CYP3A kaudu. Ivakaftoori kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1 ja M6. M1 toime moodustab ligikaudu 1/6 ivakaftoori toimest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6 toime moodustab vähem kui 1/50 ivakaftoori toimest ja seda farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

CYP3A4*22 heterosügootse genotüübi mõju ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori kontsentratsioonile vastab nõrga CYP3A4 inhibiitori samaaegse manustamise mõjule, mis ei ole kliiniliselt oluline. Ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori annuse kohandamist vajalikuks ei peeta. Toime CYP3A4*22 homosügootse genotüübiga patsientidele on eeldatavalt tugevam. Nende patsientide kohta siiski andmed puuduvad.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele eritus enamuse ivakaftoorist (87,8%) metaboliitidena väljaheitega. Põhilised metaboliidid M1 ja M6 moodustavad ligikaudu 65% kogu eritunud annusest, sellest 22% M1 ja 43% M6. Ivakaftoori eritus vähesel määral muutumatu lähteainena uriini kaudu. Eliminatsiooni näiv lõplik poolväärtusaeg oli pärast ühekordse annuse manustamist täis kõhuga ligikaudu 12 tundi. Ivakaftoori kliirens (CL/F) tervetel uuringus osalejatel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel oli sarnane. Ühekordse 150 mg annuse puhul oli keskmine (\pm standardhälve) CL/F tervetel uuringus osalejatel 17,3 (\pm 8,4) l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ivakaftoori farmakokineetika on üldjuhul lineaarne annuste 25 mg kuni 250 mg juures, ning ajast sõltumatu.

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B, skoor 7 kuni 9) täiskasvanud patsientidel oli pärast ivakaftoori ühekordse annuse 150 mg manustamist ivakaftoori C_{max} (keskmine [\pm standardhälve] 735 [331] ng/ml) sarnane samade demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega, kuid ivakaftoori $AUC_{0-\infty}$ (keskmine [\pm standardhälve] 16 800 [6140] ng*h/ml) oli ligikaudu kaks korda suurem. Modelleerimised ivakaftoori tasakaalukontsentratsiooni prognoosimiseks näitasid, et annuse vähendamisega tasemelt 150 mg 12 tunni jooksul tasemele 150 mg üks kord ööpäevas saavutavad mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega täiskasvanud tasakaalukontsentratsiooni C_{min} -väärtused, mis on võrreldavad annusega 150 mg 12 tunni jooksul ilma maksafunktsiooni kahjustuseta täiskasvanutel.

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel (Child-Pugh' klass B, skoor 7 kuni 9) suurenes ivakaftoori AUC ligikaudu 50% pärast tesakaftoori ja ivakaftoori või ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul.

Raske maksafunktsiooni kahjustuse (Child-Pugh' klass C, skoor 10 kuni 15) mõju ivakaftoori monoterapiana või tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis manustamise farmakokineetikale ei ole uuritud. Neil patsientidel esineva

ekspositsiooni suurenemise ulatus ei ole teada, kuid eeldatavalt on see suurem kui mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel täheldatav.

Juhiseid sobivaks kasutamiseks ja annuse muutmiseks vt tabelist 3 lõigus 4.2.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidega ei ole monoteerapiana või raviskeemis koos tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutatava ivakaftoori farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Ivakaftoori monoteerapia farmakokineetilises uuringus eritusid ivakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 6,6% kogu radioaktiivsusest). Ivakaftoori eritus uriiniga vähesel määral muutumatu lähteainena (pärast ühekordset suukaudset annust 500 mg vähem kui 0,01%).

Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustuse korral annuse kohandamist ei soovitata. Monoteerapiana või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutatava ivakaftoori manustamisel raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või vähem) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei omanud rass kliiniliselt olulist mõju valge rassi (n = 379) ja mitte-valge rassi (n = 29) patsientidel täheldatavale ivakaftoori farmakokineetikale.

Sugu

Monoteerapiana või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutatava ivakaftoori farmakokineetilised parameetrid on meestel ja naistel sarnased.

Eakad

Ivakaftoori monoteerapiana või kombinatsioonraviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutamise kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et selgitada välja, kas farmakoloogilised parameetrid on noorematel täiskasvanutel täheldavatega sarnased või mitte.

Kombinatsioonis tesakaftooriga kasutatava ivakaftoori farmakokineetilised parameetrid on eakatel (65- kuni 72-aastastel) patsientidel võrreldavad noorematel täiskasvanutel täheldatavatega.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsiga II ja III faasi uuringutes täheldatud ivakaftoori kontsentratsioonide põhjal kindlaksmääratud ivakaftoori eeldatav ekspositsioon on esitatud tabelis 9 vanuserühmade järgi.

Tabel 9. Ivakaftoori keskmine (standardhälve) ekspositsioon vanuserühmade järgi

Vanuserühm	Annus	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
6 kuud kuni vähem kui 12 kuud (5 kg kuni < 7 kg)*	25 mg iga 12 tunni järel	336	5410
6 kuud kuni vähem kui 12 kuud (7 kg kuni < 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	508 (252)	9140 (4200)
12 kuud kuni vähem kui 24 kuud (7 kg kuni < 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	440 (212)	9050 (3050)
12 kuud kuni vähem kui 24 kuud (≥ 14 kg kuni < 25 kg)	75 mg iga 12 tunni järel	451 (125)	9600 (1800)
2 kuni 5 aastat (< 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	577 (317)	10 500 (4260)
2 kuni 5 aastat (≥ 14 kg kuni < 25 kg)	75 mg iga 12 tunni järel	629 (296)	11 300 (3820)
6 kuni 11 aastat [†] (≥ 14 kg kuni < 25 kg)	75 mg iga 12 tunni järel	641 (329)	10 760 (4470)
6 kuni 11 aastat [†] (≥ 25 kg)	150 mg iga 12 tunni järel	958 (546)	15 300 (7340)
12 kuni 17 aastat	150 mg iga 12 tunni järel	564 (242)	9240 (3420)
Täiskasvanud (≥ 18 aastat)	150 mg iga 12 tunni järel	701 (317)	10 700 (4100)

* Väärtused ühe patsiendi andmete põhjal; standardhälvet ei esitatud.

[†] 6- kuni 11-aastaste ekspositsioonid on prognoositud populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal selle vanuserühma andmeid kasutades.

Kombinatsioonis tesakaftooriga ja tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutatava ivakaftoori ekspositsioon on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. Kombinatsioonis kasutatava ivakaftoori keskmine (standardhälve) ekspositsioon vanuserühmade järgi

Vanuserühm	Annus	Ivakaftoori keskmine (standardhälve) AUC _{0-12 h,ss} (ng*h/ml)
Lapsed (6 aastat kuni vähem kui 12 aastat; < 30 kg) n = 71	50 mg tesakaftoori üks kord ööpäevas / 75 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel	7100 (1950)
Lapsed (6 aastat kuni vähem kui 12 aastat; ≥ 30 kg)* n = 51	100 mg tesakaftoori üks kord ööpäevas / 150 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel	11800 (3890)
Noorukitest patsiendid (12 kuni vähem kui 18 aastat) n = 97	100 mg tesakaftoori üks kord ööpäevas / 150 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel	11 400 (5500)
Täiskasvanud patsiendid (18-aastased ja vanemad) n = 389		11 400 (4140)

Vanuserühm	Annus	Ivakaftoori keskmine (standardhälve) AUC _{0-12 h_{ss}} (ng*h/ml)
Lapsed (6 aastat kuni vähem kui 12 aastat; < 30 kg) n = 36	100 mg eleksakaftoori üks kord ööpäevas / 50 mg tesakaftoori üks kord ööpäevas / 75 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel	9780 (4500)
Lapsed (6 aastat kuni vähem kui 12 aastat; ≥ 30 kg)* n = 30		17500 (4970)
Noorukitest patsiendid (12 kuni vähem kui 18 aastat) n = 69	200 mg eleksakaftoori üks kord ööpäevas / 100 mg tesakaftoori üks kord ööpäevas / 150 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel	10 600 (3350)
Täiskasvanud patsiendid (18-aastased ja vanemad) n = 186		12 100 (4170)

* Ekspositsioonid kehakaalu vahemikus ≥ 30 kg kuni < 40 kg on prognoositud populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Tiinus ja fertiilsus

Ivakaftoori seostati seemnepõiekestes kaalu vähese vähenemise, üldise viljakusindeksi ja ravi saanud isasloomadega paaritatud emaste tiinuste arvu vähenemisega ning kollaskehade arvu ja implantatsioonikohtade märkimisväärse vähenemisega, millega kaasnes pesakonna keskmise suuruse vähenemine ja ravi saanud emasloomade elujõuliste embrüote keskmise arvu vähenemine pesakonna kohta. Fertiilsust puudutavate leidude puhul määratud täheldatava kahjuliku toimeta annus (NOAEL) annab ekspositsioonitaseme, mis on täiskasvanud inimestel maksimaalse soovitatava annuse kasutamise kaasnemise ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemsest ekspositsioonist ligikaudu 4 korda suurem, kui ivakaftoori manustatakse monoterapiana. Tiinetel rottidel ja küülikutel täheldati ivakaftoori edasikandumist platsenta kaudu.

Peri- ja postnataalne areng

Ivakaftoor vähendas elulemuse ja laktatsiooni indekseid ning põhjustas järglaste kehakaalu vähenemist. Järglaste elujõulisust ja arengut puudutavates hindamistes leitud NOAEL annab ivakaftoori ja selle metaboliitide ekspositsioonitaseme, mis on täiskasvanud inimestel maksimaalses soovitatavas annuses ivakaftoori monoterapia kasutamise kaasnemise süsteemsest ekspositsioonist ligikaudu 3 korda suurem.

Noorloomade uuringud

Noortel rottidel, kellele manustati 7. kuni 35. sünnijärgsel päeval ivakaftoori monoterapiat annustes, millest tulenev ekspositsioon on 0,22-kordne maksimaalsest inimestele soovitatavast annusest tulenev ekspositsioon (lähtudes süsteemsest kokkupuutest ivakaftoori ja selle metaboliitidega), täheldati kaed. Tiinete rottide ivakaftooriga ravimisel 7....17. tiinusepäeval loodetel seda leidu ei täheldatud, samuti mitte rottide järglastel, kes puutusid ivakaftooriga kokku piima kaudu kuni 20. sünnijärgse päevani, 7-nädalastel rottidel ega 3,5...5-kuulistel koertel, kes said ravi ivakaftooriga. Nende leidude võimalik asjakohasus inimese puhul ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
naatriumkroskarmelloos
naatriumlaaurüülsulfaat (E487)
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

polüvinüülalkohol
titaandioksiid (E171)
makrogool (PEG 3350)
talk
indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)
karnaubavaha

Trükitint

šellak
must raudoksiid (E172)
propüleenglükool (E1520)
kontsentreeritud ammoniaagilahus

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Termiliselt vormitud (polüklorotrifluoroetüleen [PCTFE] / foolium) blister või suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on suletud polüpropüleenist lastekindla sulguri, fooliumist sisepinnaga katte ning hermeetilise korgiga ja varustatud molekulaarsõel-desikandiga.

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimit turustatakse järgmistes pakendites:

- blisterpakend sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimit turustatakse järgmistes pakendites:

- blistertaskute pakend sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti;
- blisterpakend sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti;
- pudel sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/001

EU/1/12/782/002

EU/1/12/782/005

EU/1/12/782/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. juuli 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. aprill 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses
Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses
Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 25 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 36,6 mg laktoosmonohüdraati.

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 50 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 73,2 mg laktoosmonohüdraati.

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 109,8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid kotikeses

Valged kuni valkjad graanulid diameetriga ligikaudu 2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kalydeco graanulid on näidustatud tsüstilise fibroosiga vähemalt 4 kuu vanuste ning 5 kg kuni vähem kui 25 kg kaaluvate imikute, väikelaste ja laste raviks, kellel on mutatsioon *R117H CFTR* või *CFTR*-geenis üks järgmistest värvamutatsioonidest (III klassi mutatsioonid): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* või *S549R* (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kalydecot võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud arst. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit näidustatud mutatsiooni olemasolu kinnitamiseks *CFTR*-geeni vähemalt ühes alleelis (vt lõik 4.1).

Kohalike kliiniliste soovitusete kohaselt tuleb määrata kindlaks mutatsiooniga *R117H* tuvastatud polü-T variandi faas.

Annustamine

Annustamisel vähemalt 4 kuu vanustele imikutele, väikelastele, lastele, noorukitele ja täiskasvanutele tuleb järgida tabelit 1.

Tabel 1. Annustamissoovitused 4 kuu vanustele ja vanematele patsientidele

Vanus	Kehakaal	Annus	Ööpäevane koguannus
4 kuud kuni vähem kui 6 kuud	≥ 5 kg	25 mg graanulid võtta suu kaudu iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga	50 mg
6 kuud ja vanemad	≥ 5 kg kuni < 7 kg	25 mg graanulid võtta suu kaudu iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga	50 mg
	≥ 7 kg kuni < 14 kg	50 mg graanulid võtta suu kaudu iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga	100 mg
	≥ 14 kg kuni < 25 kg	75 mg graanulid võtta suu kaudu iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga	150 mg
	≥ 25 kg	Vt täpsemat teavet Kalydeco tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest	

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud 6 tundi või vähem, tuleb patsiendile anda nõu see võtta niipea kui võimalik ning võtta siis järgmine annus tavalisel ettenähtud ajal. Kui annuse tavalisest võtmisajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, tuleb patsiendil oodata järgmise annuse ettenähtud ajani.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Samaaegsel kasutamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb 6-kuulistel ja vanematel patsientidel ivakaftoori annus vähendada ühe kotikeseni (5 kg kuni < 7 kg patsientidel 25 mg ivakaftoori; 7 kg kuni < 14 kg patsientidel 50 mg ivakaftoori; 14 kg kuni < 25 kg patsientidel 75 mg ivakaftoori) kaks korda nädalas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega 6-kuulistel ja vanematel patsientidel on ivakaftoori annus nagu eespool soovitatud, kuid manustamisega üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Ivakaftoori metabolismis osalevate tsütokroomi (CYP) ensüümide küpsemise varieeruvuse tõttu ei ole 4-kuulistel kuni vähem kui 6-kuulistel patsientidel ravi ivakaftooriga soovitatav selle samaaegsel kasutamisel mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega, välja arvatud, kui sellest saadav kasu ületab sellega kaasnevaid riske. Sel juhul on soovitatav annus üks 25 mg graanulite pakend kaks korda nädalas või harvem (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Annustamisintervalle tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või vähem) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass A) 6-kuulistel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega 6-kuulistel ja vanematel patsientidel (Child-Pugh' klass B) on soovitatav kasutada vähendatud annust, üks kotike (5 kg kuni < 7 kg patsientidel 25 mg ivakaftoori; 7 kg kuni < 14 kg patsientidel 50 mg ivakaftoori; 14 kg kuni < 25 kg patsientidel 75 mg ivakaftoori) üks kord ööpäevas. Raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B) 6-kuulistel ja vanematel patsientidel kasutamise kogemused puuduvad ning seetõttu ei ole ivakaftoori kasutamine neil patsientidel soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu ületab sellega kaasnevat riski. Sellistel juhtudel peab algannus olema nagu eespool soovitatud, kuid manustamisega üle päeva. Annustamisintervalle tuleb kohandada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Ivakaftoori metabolismis osalevate tsütokroomi (CYP) ensüümide küpsemise varieeruvuse tõttu ei ole 4-kuulistel kuni vähem kui 6-kuulistel maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ravi ivakaftooriga soovitatav, välja arvatud, kui sellest saadav kasu ületab sellega kaasnevat riski. Sel juhul on soovitatav annus üks kotike (ivakaftoor 25 mg) üks kord ööpäevas või harvem. Annustamisintervalle tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Ivakaftoori ohutus ja efektiivsus alla 4 kuu vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Kättesaadavad andmed alla 6 aasta vanuste patsientide kohta, kellel on *CFTR*-geeni mutatsioon *R117H*, on piiratud. Teadaolevad andmed 6-aastaste ja vanemate patsientide kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Suukaudne.

Iga kotike on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Iga graanulitega kotike tuleb segada 5 ml vanusele kohase pehme toidu või vedelikuga ja kohe täielikult sisse võtta. Toit või vedelik peab olema toatemperatuuril või jahedam. Kui segu kohe ei tarbita, püsib see tõestatult stabiilsena ühe tunni jooksul ja tuleb seetõttu selle aja jooksul ära tarbida. Vahetult enne või vahetult pärast annustamist tuleb süüa rasva sisaldav eine või suupiste.

Ravi ajal tuleb vältida greipi sisaldavaid toite ja jooke (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Uuringutesse 1, 2, 5 ja 7 kaasati ainult sellised tsüstilise fibroosiga patsiendid, kellel oli *CFTR*-geeni vähemalt ühes alleelis värvamutatsioon (III klassi mutatsioon) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* või mutatsioon *G970R* (vt lõik 5.1).

Ivakaftoori positiivse toime kohta kergema haiguse ja *R117H-7T* mutatsiooniga patsientidel on 6. uuringus vähem tõendeid (vt lõik 5.1).

Uuringusse 5 kaasati neli *G970R*-mutatsiooniga patsienti. Kolmel neljast patsiendist muutus hiigi kloriidisisalduse testi tulemus < 5 mmol/l võrra ja selles rühmas FEV₁ kliiniliselt olulist paranemist pärast 8-nädalast ravi ei saavutatud. Kliinilist efektiivsust *CFTR*-geeni *G970R*-mutatsiooniga patsientidel ei olnud võimalik tõestada (vt lõik 5.1).

CFTR-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsete tsüstilise fibroosiga patsientide II faasi uuringu efektiivsuse tulemused ei näidanud statistiliselt olulist erinevust FEV₁-s 16-nädalase ivakaftoorravi ajal võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole ivakaftoori monoterapia kasutamine neil patsientidel soovitatav.

Toime maksafunktsiooni analüüsidele

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli mõõdukat transaminaaside (alaniini transaminaas [ALAT] või aspartaadi transaminaas [ASAT]) aktiivsuse suurenemist. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist on täheldatud mõningatel patsientidel, keda raviti ivakaftooriga monoterapijana. Seetõttu on soovitatav teha kõikidel patsientidel maksafunktsiooni analüüse enne ravi alustamist ivakaftooriga, iga 3 kuu järel ravi esimesel aastal ja seejärel kord aastas. Kõigil patsientidel, kellel on esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist, tuleb kaaluda maksafunktsiooni analüüside sagedamat jälgimist. Transaminaaside aktiivsuse olulise suurenemise korral (nt patsientidel, kellel on ALAT-i või ASAT-i aktiivsus veres normi ülempiirist > 5 korda suurem või ALAT-i või ASAT-i aktiivsus veres normi ülempiirist > 3 korda suurem ja bilirubiini sisaldus on normi ülempiirist > 2 korda suurem), tuleb annustamine katkestada ja kõrvalekallete taandumiseni on vajalik laborianalüüside hoolikas jälgimine. Transaminaaside aktiivsuse vähenemisel tuleb hinnata ravi jätkamise kasu ja riske (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni kahjustus

Ivakaftoori kasutamine raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui raviga seotud kasu ületab riske (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Ivakaftooriga ravitud mõõduka või raske maksakahjustusega imikute kohta vanuses 4 kuust kuni vähem kui 12 kuuni ohutusalsed andmed puuduvad.

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik ivakaftoori kasutamisel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsiendid pärast elundi siirdamist

Ivakaftoori kasutamist ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seetõttu ei ole selle kasutamine siirdatud elundiga patsientidel soovitatav. Koostoimete kohta tsüklosporiini või takroliimusega vt lõik 4.5.

Koostoimed ravimitega

CYP3A indutseerijad

Samaaegsel kasutamisel *CYP3A* indutseerijatega väheneb ivakaftoori kontsentratsioon oluliselt ning ivakaftoori efektiivsus võib seetõttu väheneda; seetõttu ei ole ivakaftoori samaaegne manustamine tugevate *CYP3A* indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ivakaftoori kontsentratsioon oluliselt suureneb. Ivakaftoori samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb ivakaftoori annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Ivakaftooriga ja mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega ravitud imikute kohta vanuses 4 kuust kuni vähem kui 12 kuuni ohutusalsed andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Lapsed

Ivakaftooriga ravitud lastel on teatatud omandatud läätse läbipaistmatus / katarakti juhtumeid, mis nägemisele mõju ei avaldanud. Kuigi mõnel juhul esines ka teisi riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kokkupuude kiirgusega), ei saa ivakaftooriga kaasnevat võimalikku riski välistada. Ravi alustamisel ivakaftooriga on soovitatav lastel teha ravieelne oftalmoloogiline kontroll ja järelkontrollid.

Laktoosisisaldus

Kalydeco sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ivakaftoor on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat, nõrk CYP3A ja P-gp inhibiitor ja potentsiaalne CYP2C9 inhibiitor. *In vitro* uuringud on näidanud, et ivakaftoor ei ole P-gp substraat.

Ivakaftoori farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A-d indutseerivad ained

Ivakaftoori samaaegsel manustamisel rifampitsiini kui tugeva CYP3A indutseerijaga väheneb ivakaftoori kontsentratsioon (AUC) 89% ja väheneb hüdroksümetüülivakaftoori (M1) kontsentratsioon vähem kui ivakaftoori kontsentratsioon. Ivakaftoori samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega, nagu rifampitsiin, rifabutiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*), ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ivakaftoori annuse kohandamist ei soovitata manustamisel koos mõõdukate või nõrkade CYP3A indutseerijatega.

CYP3A inhibiitorid

Ivakaftoor on CYP3A tundlik substraat. Manustamine samaaegselt ketokonasooli kui tugeva CYP3A inhibiitoriga suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni (mõõdetuna kõvera aluse pindalana (AUC)) 8,5-kordselt ja suurendas metaboliidi M1 kontsentratsiooni vähem kui ivakaftoori kontsentratsiooni. Soovitatav on vähendada ivakaftoori annust selle manustamisel koos tugevate CYP3A inhibiitoritega, nagu ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin ja klaritromütsiin (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Samaaegne manustamine flukonasooli kui CYP3A mõõduka inhibiitoriga suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni 3-kordselt ja suurendas M1 kontsentratsiooni vähem kui ivakaftoori

konsentratsiooni. Soovitav on vähendada ivakaftoori annust selle manustamisel koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega, nagu flukonasool, erütromütsiin ja verapamiil (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Ivakaftoori samaaegne manustamine greibimahlaga, mis sisaldab üht või mitut CYP3A-d mõõdukalt inhibeerivat komponenti, võib suurendada ivakaftoori konsentratsiooni. Ravi ajal ivakaftooriga tuleb vältida greipi sisaldavaid toite ja jooke (vt lõik 4.2).

Ivakaftoori potentsiaalne koostoime transporteritega

In vitro uuringute kohaselt ei ole ivakaftoor OATP1B1 või OATP1B3 substraat. Ivakaftoor ja selle metaboliidid on *in vitro* BCRP substraadid. Sellele omase läbilaskvuse ja muutumatul kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu ei mõjuta manustamine samaaegselt BCRP inhibiitoritega eeldatavalt ivakaftoori ja M1-IVA konsentratsioone ning M6-IVA konsentratsioonide potentsiaalsed muutused ei ole eeldatavalt kliiniliselt olulised.

Tsiprofloksatsiin

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine ivakaftooriga ei mõjutanud ivakaftoori konsentratsiooni. Ivakaftoori manustamisel koos tsiprofloksatsiiniga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Ivakaftoori poolt mõjutatavad ravimid

Ivakaftoori manustamine võib suurendada selliste ravimite süsteemset konsentratsiooni, mis on CYP2C9 ja/või P-gp ja/või CYP3A tundlikud substraadid, ning see võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid.

CYP2C9 substraadid

Ivakaftoor võib inhibeerida CYP2C9-t. Seetõttu on ivakaftoori koosmanustamisel varfariiniga soovitatav jälgida rahvusvahelist normitud suhet (INR). Muude ravimite hulka, mille korral võib ekspositsioon suurenedada, kuuluvad glimepiriid ja glipisiid; neid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega.

Digoksiin ja teised P-gp substraadid

Manustamine samaaegselt tundliku P-gp substraadi digoksiiniga suurendas digoksiini konsentratsiooni 1,3-kordselt, mis on kooskõlas P-gp nõrga inhibeerimisega ivakaftoori poolt. Ivakaftoori manustamine võib suurendada P-gp tundlikeks substraatideks olevate ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ning kõrvaltoimeid. Kasutamisel samaaegselt digoksiini või teiste kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatidega (näiteks tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus või takroliimus) tuleb olla ettevaatlik ja on soovitatav patsienti sobival viisil jälgida.

CYP3A substraadid

Manustamine samaaegselt (suukaudse) midasolaami kui spetsiifilise CYP3A substraadiga suurendas midasolaami konsentratsiooni 1,5-kordselt, mis näitab CYP3A nõrka inhibeerimist ivakaftoori poolt. CYP3A substraatide (näiteks midasolaam, alprasolaam, diasepaam või triasolaam) annust ei ole koos ivakaftooriga manustamisel vaja kohandada.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Ivakaftoori kasutamist on uuritud koos östrogeeni/progesterooni sisaldava suukaudse rasestumisvastase ravimite kasutamise ja leitud, et see ei mõjuta oluliselt suukaudse rasestumisvastase ravimi plasmakonsentratsioone. Seetõttu ei ole suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ivakaftoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida ivakaftoori kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas ivakaftoor ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Kättesaadavad farmakokineetilised andmed loomade kohta on näidanud ivakaftoori eritumist lakteerivate emaste rottide piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa seega välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine ivakaftooriga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed ivakaftoori mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad. Ivakaftoor mõjutas fertiilsust rottidel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ivakaftoor mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ivakaftoor võib põhjustada peeringlust (vt lõik 4.8) ning seetõttu tuleb patsientidel soovitada peeringluse tekkimisel mitte juhtida autot ega käsitseada masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 6-aastastel ja vanematel patsientidel on peavalu (23,9%), orofarüంగాalne valu (22,0%), ülemiste hingamisteede infektsioon (22,0%), ninakinnisus (20,2%), kõhuvalu (15,6%), nasofarüంగాit (14,7%), kõhulahtisus (12,8%), peeringlus (9,2%), lööve (12,8%) ja bakterite sisaldumine rögas (12,8%). Transaminaaside aktiivsuse suurenemist esines 12,8%-l ivakaftooriga ravitud patsientidest *versus* 11,5% platseeboga ravitud patsientidest).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 2-aastastel kuni vähem kui 6-aastastel patsientidel olid ninakinnisus (26,5%), ülemiste hingamisteede infektsioon (23,5%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (14,7%), lööve (11,8%) ja bakterite sisaldumine rögas (11,8%).

Tõsised kõrvaltoimed ivakaftoori kasutanud patsientidel olid muu hulgas kõhuvalu ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 on esitatud kõrvaltoimed, mida esines ivakaftoori kasutamisel kliinilistes uuringutes (platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringud), milles oli ravi kestus ivakaftooriga 16 kuni 144 nädalat. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon	väga sage
	nasofarüüngiit	väga sage
	riniit	sage
Närvisüsteemi häired	peavalu	väga sage
	pearinglus	väga sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	kõrvavalu	sage
	ebamugavustunne kõrvas	sage
	tinnitus	sage
	kuulmekile hüperemia	sage
	tasakaaluhäire	sage
	kõrva kongestsioon	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	orofarüంగాalne valu	väga sage
	ninakinnisus	väga sage
	sinusiit	sage
	neelu punetus	sage
Seedetrakti häired	kõhuvalu	väga sage
	kõhulahtisus	väga sage
Maksa ja sapiteede häired	transaminaaside aktiivsuse suurenemine	väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	väga sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	mass rinnanäärmes	sage
	rinnanäärme põletik	aeg-ajalt
	günekomastia	aeg-ajalt
	nibu häire	aeg-ajalt
	nibu valu	aeg-ajalt
Uuringud	bakterite sisaldumine rögas	väga sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*Transaminaaside aktiivsuse suurenemine*

48 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes 1 ja 2, mis viidi läbi 6-aastaste ja vanemate patsientidega, oli transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse maksimaalse suurenemise > 8 , > 5 või > 3 x normaalse aktiivsuse ülempiirist esinemissagedus vastavalt ivakaftooriga ravitavatel patsientidel 3,7%, 3,7% ja 8,3% ning platseeboga ravitavatel patsientidel 1,0%, 1,9% ja 8,7%. Kaks patsienti, kellest üks kasutas platseebot ja üks ivakaftoori, katkestasid lõplikult ravi transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu, mõlemal > 8 x normaalse taseme ülempiirist. Mitte ühelgi ivakaftooriga ravitaval patsiendil ei tekkinud transaminaaside aktiivsuse suurenemist > 3 x normaalse taseme ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 1,5$ x normaalse taseme ülempiirist. Ivakaftooriga ravitavatel patsientidel möödusid transaminaaside aktiivsuse suurenemised kuni 5 x normaalse taseme ülempiirist enamasti ilma ravi katkestamiseta. Ivakaftoori annustamine katkestati enamikul patsientidest, kellel transaminaaside aktiivsus suurenes > 5 x normaalse taseme ülempiirist. Kõigil juhtudel, mil annustamine transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ja seda seejärel jätkati, oli võimalik ivakaftoori annustamist õnnestunult jätkata (vt lõik 4.4).

Tesakaftoori/ivakaftoori platseebokontrolliga III faasi uuringutes (kuni 24 nädalat) oli transaminaaside maksimaalse aktiivsuse (ALAT või ASAT) > 8 , > 5 või > 3 x normi ülempiirist esinemissagedus tesakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel 0,2%, 1,0% ja 3,4% ja platseeboga ravitud patsientidel 0,4%, 1,0% ja 3,4%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu lõpetasid alatiseks ravi ravirühmas üks patsient (0,2%) ja platseeborühmas 2 patsienti (0,4%). Mitte ühelgi tesakaftoori/ivakaftooriga

ravitud patsiendil ei esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist $> 3 \times$ normi ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 2 \times$ normi ülempiirist.

Ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori 24-nädalases III faasi platseebokontrolliga uuringus olid need osakaalud ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ravitud patsientidel 1,5%, 2,5% ja 7,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 1,0%, 1,5% ja 5,5%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus kõrvaltoimena oli ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ravitud patsientidel 10,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 4,0%.

Lapsed

Ivakaftoori ohutusandmeid hinnati 6 patsiendil vanuses 4 kuud kuni vähem kui 6 kuud, 11 patsiendil vanuses 6 kuud kuni vähem kui 12 kuud, 19 patsiendil vanuses 12 kuud kuni vähem kui 24 kuud, 34 patsiendil vanuses 2 aastat kuni vähem kui 6 aastat, 61 patsiendil vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat ja 94 patsiendil vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat.

4-kuuliste ja vanemate laste ohutusprofiil on üldjuhul sarnane ja samalaadne ka täiskasvanud patsientide profiiliga.

2., 5. ja 6. uuringus (6- kuni vähem kui 12-aastased patsiendid), 7. uuringus (2- kuni vähem kui 6-aastased patsiendid) ja 8. uuringus (6 kuni vähem kui 24 kuu vanused patsiendid) täheldatud transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedust on kirjeldatud tabelis 3. Platseebokontrolliga uuringutes oli transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus sarnane ravi korral ivakaftooriga (15,0%) ja platseeboga (14,6%). Lastel olid maksafunktsioonide analüüside suurenemised üldjuhul kõrgemad kui vanematel patsientidel. Kõigis populatsioonides taastusid maksafunktsiooni analüüside suurenemised pärast ravi katkestamist ravieelsele tasemele ning peaaegu kõikidel juhtudel, mil annustamine transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ja seda seejärel jätkati, oli võimalik ivakaftoori annustamist õnnestunult jätkata (vt lõik 4.4). Täheldati reaktsiooni taastekke juhtumeid taasalustamisel. 7. uuringus lõpetati ivakaftoori kasutamine püsivalt ühel patsiendil. 8. uuringus kummaski vanusekohordis ühelgi patsiendil üldbilirubiini sisaldus ei tõusnud ning ühelgi patsiendil transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi ivakaftooriga ei lõpetatud (transaminaaside aktiivsuse suurenemise ravi kohta vt lõik 4.4).

Tabel 3. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine 4 kuu kuni < 12 aasta vanustel ainult ivakaftooriga ravitud patsientidel

	n	Patsientide % > 3 x normi ülempiirist	Patsientide % > 5 x normi ülempiirist	Patsientide % > 8 x normi ülempiirist
6 kuni < 12 aastat	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 kuni < 6 aastat	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 kuni < 24 kuud	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 kuni < 12 kuud	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 kuni < 6 kuud	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ivakaftoori üleannustamise puhuks spetsiaalne antidoot puudub. Üleannustamise raviks on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude, maksafunktsiooni analüüside ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained, ATC-kood: R07AX02

Toimemehhanism

Ivakaftoor on CFTR-valgu võimendaja, s.t ivakaftoor suurendab *in vitro* CFTR-kanali värava funktsiooni kloriidide transpordi suurendamiseks teatavate väravamutatsioonide korral (loetletud lõigus 4.1), mille puhul on kanali avatuse tõenäosus väiksem kui normaalse CFTR-i korral. Ivakaftoor võimendas kanali avatuse tõenäosust ka R117H-CFTR-i korral, mille puhul on nii kanali avatuse (väravafunktsioon) tõenäosus väike kui ka kanali voolu amplituud (juhtivus) väiksem.

G970R-mutatsioon põhjustab splaissingudefekti, mille tagajärjel raku pinnal CFTR-alk puudub või seda on vähe; sellega võivad olla seletatavad 5. uuringus selle mutatsiooniga osalejatel täheldatud tulemused (vt andmeid lõikudes „Farmakodünaamilised toimed“ ja „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“).

Ühe kanali pisivoolu mõõtmistega *in vitro* katsetes saavutatud ravivastused membraanilapikeste kasutamisega näriliste rakkudest, mis ekspresseerivad CFTR-i muteerunud vorme, ei pruugi vastata *in vivo* saavutatavale farmakodünaamilisele ravivastusele (nt high kloriidisisalduse osas) või kliinilisele kasule. Täpset mehhanismi, mille kaudu ivakaftoor võimendab selles süsteemis CFTR-i normaalsete ja teatavate muteerunud vormide väravaaktiivsust, ei ole täielikult selgitatud.

Farmakodünaamilised toimed

Uuringutes 1 ja 2 patsientidega, kellel oli CFTR-geeni ühes alleelis mutatsioon G551D, vähendas ivakaftoor kiiresti (oli märgatav pärast 15-päevast ravi) ja olulisel määral high kloriidisisaldust (keskmine muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli vastavalt -48 mmol/l (95% usaldusvahemik -51; -45) ja -54 mmol/l (95% usaldusvahemik -62; -47)), ja püsivalt (toime püsis kuni 48. nädalani).

Uuringu 5 I osas patsientidega, kellel oli CFTR-geeni mitte-G551D väravamutatsioon, tekkis ivakaftoorravi tulemusena 8 ravinädala jooksul high kloriidisisalduse kiire (15 päeva) ja märgatav keskmine muutus -49 mmol/l (95% usaldusvahemik -57; -41) ravieelse tasemega võrreldes. Kuid CFTR-geeni G970R-mutatsiooniga patsientidel oli high kloriidisisalduse keskmine (standardhälve) absoluutne muutus 8. nädalaks -6,25 (6,55) mmol/l. I osaga sarnaseid tulemusi täheldati ka uuringu II osas. 4. nädala järelkontrolli visiidil (4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest) oli high kloriidisisalduse keskmiste väärtuste suundumus igas rühmas ravieelse taseme suunas.

Uuringus 6 tsüstilise fibroosiga 6-aastaste või vanemate patsientidega, kellel oli CFTR-geenis mutatsioon R117H, oli 24-nädalase ravi tulemusena high kloriidisisalduse keskmine muutus algtasemega võrreldes -24 mmol/l (95% usaldusvahemik -28; -20). Alarühmade analüüsid vanuse järgi oli raviviiside vahe 18-aastaste ja vanemate patsientide puhul -21,87 mmol/l (95% usaldusvahemik: -26,46; -17,28) ja 6...11-aastaste patsientide puhul -27,63 mmol/l (95% usaldusvahemik: -37,16; -18,10). Sellesse uuringusse oli kaasatud kaks 12- kuni 17-aastast patsienti.

Uuringus 7 patsientidega vanuses 2 kuni vähem kui 6 aastat, kellel oli CFTR-geeni vähemalt 1 alleelis väravamutatsioon ja kellele manustati kas 50 mg või 75 mg ivakaftoori kaks korda ööpäevas, oli 24. nädalal high kloriidisisalduse keskmine absoluutne muutus algtasemega võrreldes -47 mmol/l (95% usaldusvahemik -58; -36).

Uuringus 8 tsüstilise fibroosiga alla 24 kuu vanuste patsientidega oli highi kloriidisisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalal -65,1 mmol/l (95% usaldusvahemik -74,1; -56,0). Tulemused olid 12 kuu kuni vähem kui 24 kuu vanuste, 6 kuu kuni vähem kui 12 kuu vanuste ja 4 kuu kuni vähem kui 6 kuu vanuste kohortides sarnased.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

1. ja 2. uuring: uuringud tsüstilise fibroosiga patsientidega, kellel oli G551D väravamutatsioon

Ivakaftoori efektiivsust on hinnatud kahes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, mitmekeskuselises uuringus kliiniliselt stabiilsetel tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli G551D mutatsioon CFTR-geeni vähemalt 1 alleelis ja FEV₁ ≥ 40% eeldatavast.

Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid 1:1 rühmadesse, kus manustati kas 150 mg ivakaftoori või platseebot iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga 48 nädala jooksul lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile (nt tobramütsiin, alfadornaas). Inhaleeritavat hüpertooniilist naatriumkloriidi lahust ei lubatud kasutada.

1. uuringus hinnati 161 patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad; 122 (75,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon F508del. Uuringu algul kasutasid platseeborühma patsiendid teatavaid ravimeid sagedamini kui ivakaftoori rühmas. Need ravimid olid muu hulgas alfadornaas (73,1% versus 65,1%), salbutamool (53,8% versus 42,2%), tobramütsiin (44,9% versus 33,7%) ja salmeterool/flutikasoon (41,0% versus 27,7%). Ravieelne keskmine eeldatav FEV₁ oli 63,6% (vahemik: 31,6% kuni 98,2%) ja keskmine vanus 26 aastat (vahemik: 12...53 aastat).

2. uuringus hinnati 52 patsienti, kes olid skriinimisel 6...11 aasta vanused; keskmine (standardhälve) kehakaal oli 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon F508del. Ravieelne keskmine eeldatav FEV₁ oli 84,2% (vahemik: 44,0% kuni 133,8%) ja keskmine vanus 9 aastat (vahemik: 6...12 aastat); 8 (30,8%) patsiendil platseeborühmas ja 4 (15,4%) patsiendil ivakaftoori rühmas oli ravieelne eeldatav FEV₁ vähem kui 70%.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli keskmine absoluutne FEV₁ (% eeldatavast) muutus ravieelse tasemega võrreldes 24. ravinädalal.

1. uuringus oli eeldatava FEV₁ muutuse erinevus ivakaftoori ravirühma ja platseeborühma vahel 24. nädalaks 10,6 protsendipunkti (95% usaldusvahemik 8,6; 12,6) ja 2. uuringus 12,5 protsendipunkti (95% usaldusvahemik 6,6; 18,3). Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine suhteline muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli ivakaftoori ja platseeborühma vahel 1. uuringus 17,1% (95% usaldusvahemik 13,9; 20,2) ja 2. uuringus 15,8% (95% usaldusvahemik 8,4; 23,2). FEV₁ (l) keskmine muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli 1. uuringus ivakaftoori rühmas 0,37 l ja platseeborühmas 0,01 l ning 2. uuringus ivakaftoori rühmas 0,30 l ja platseeborühmas 0,07 l. Mõlemas uuringus algas FEV₁ paranemine kiiresti (15. päeval) ja püsis 48. nädalani.

Eeldatava FEV₁ protsendi keskmise absoluutse (% eeldatavast) muutuse erinevus (95% usaldusvahemik) ravi tulemusena ivakaftoori- ja platseeborühma vahel ravieelselt tasemelt kuni 24. nädalani oli 12...17-aastastel patsientidel 1. uuringus 11,9 protsendipunkti (95% usaldusvahemik 5,9; 17,9). 2. uuringus patsientidel, kelle ravieelne eeldatav FEV₁ oli suurem kui 90%, oli vastav näitaja 24. nädalaks 6,9 protsendipunkti (95% usaldusvahemik -3,8; 17,6).

Tulemused kliiniliselt oluliste teiseste tulemusnäitajate osas on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Ivakaftoori toime teistele efektiivsuse tulemusnäitajatele 1. ja 2. uuringus

Tulemusnäitaja	1. uuring		2. uuring	
	Ravi erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus	Ravi erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus
CFQ-R^b respiratoorse osa skoori keskmine absoluutne muutus ravielselt tasemelt (punktide arv)^c				
24. nädalaks	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
48. nädalaks	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Pulmonaalse ägenemise suhteline risk				
24. nädalaks	0,40 ^d	0,0016	–	–
48. nädalaks	0,46 ^d	0,0012	–	–
Kehamassi keskmine absoluutne muutus ravielselt tasemelt (kg)				
24. nädalal	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
48. nädalal	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Kehamassiindeksi keskmine absoluutne muutus ravielselt tasemelt (kg/m²)				
24. nädalal	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
48. nädalal	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Z-skooride keskmine muutus ravielselt tasemelt				
Kehamassile-vanusele kohandatud Z-skoor 48. nädalal ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
KMI-le-vanusele kohandatud Z-skoor 48. nädalal ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

–: nähtude vähese esinemissageduse tõttu analüüsimata

^a Ravierinevus = ivakaftoori toime – platseebo toime

^b CFQ-R: tsüstilise fibroosi küsimustik (täiendatud versioon) on spetsiaalselt tsüstilise fibroosiga patsientidele mõeldud terviseiga seotud elukvaliteedi küsimustik.

^c 1. uuringu andmetes on täiskasvanute/noorukite CFQ-R-versiooni ja 12...13-aastaste CFQ-R-versiooni koondandmed; 2. uuringu andmed põhinevad 6...11-aastaste laste CFQ-R-versioonil

^d Esimese pulmonaalse ägenemiseni kuluv aeg, riskitiheduste suhe

^e Alla 20 aasta vanustel uuringus osalejatel (USA Haiguste Ennetamise ja Tõrje Keskuse (CDC) kasvutabelid)

Uuring 5: mitte-G551D väravamutatsioonidega tsüstilise fibroosiga patsiendid

Uuring 5 oli III faasi kaheosaline randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga risturing (I osa), millele järgnes 16-nädalane avatud jätkuperiood (II osa), ivakaftoori ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks 6-aastastel ja vanematel tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel on *CFTR*-geeni mutatsioon *G970R* või mitte-*G551D* väravamutatsioon (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* või *G1349D*).

I osas randomiseeriti patsiendid suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile 8 nädala jooksul iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga kas 150 mg ivakaftoori või platseebot, ning kes viidi pärast 4...8-nädalast väljauhteperioodi teiseks 8-nädalaseks perioodiks üle teisele ravile. Inhaleeritava hüpertoonilise soolalahuse kasutamine ei olnud lubatud. II osas manustati kõikidele patsientidele I osas ette nähtud viisil ivakaftoori veel 16 nädala jooksul.

I osa platseebo/ivakaftoori ravijärjestusse randomiseeritud patsientide pideva ivakaftoorravi kestus oli 24 nädalat ning I osa ivakaftoori/platseebo ravijärjestusse randomiseeritud patsientidel 16 nädalat.

Kaasati 39 patsienti (keskmine vanus 23 aastat), kelle ravieelne FEV₁ oli ≥ 40% eeldatavast (keskmine FEV₁ 78% eeldatavast (vahemik 43% kuni 119%)). Neist 62%-l (24/39) oli CFTR-geeni teises alleelis F508del-mutatsioon. II osas jätkas kokku 36 patsienti (18 kummastki ravijärjestusest).

Uuringu 5 I osas oli platseeboga ravitud patsientidel keskmine ravieelne FEV₁ protsent eeldatavast 79,3% ja ivakaftooriga ravitud patsientidel oli see väärtus 76,4%. Keskmine üldine väärtus pärast ravi alustamist oli vastavalt 76,0% ja 83,7%. Eeldatav FEV₁ protsendi (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) keskmine absoluutne muutus 8. nädalaks ravieelsega võrreldes oli ivakaftoori perioodil 7,5% ja platseebo perioodil -3,2%. Ravi täheldatud erinevus (95% usaldusvahemik) ivakaftoori ja platseebo rühma vahel oli 10,7% (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Ivakaftoori toime uuringu 5 üldises populatsioonis (sealhulgas teiseste tulemusnäitajate osas: kehamassiindeksi absoluutne muutus 8. nädalaks ja CFQ-R respiratoorse osa skoori absoluutne muutus 8. ravinädalaks) ja iga mutatsiooni korral (higi kloriidisisalduse ja eeldatava FEV₁ protsendi absoluutsed muutused 8. nädalaks) on esitatud tabelis 5. Kliiniliste (eeldatava FEV₁ protsent) ja farmakodünaamiliste (higi kloriidisisaldus) ravivastuste põhjal ivakaftoorile ei olnud efektiivsust G970R-mutatsiooniga patsientidel võimalik tõestada.

Tabel 5. Ivakaftoori toime efektiivsuse muutujatele üldises populatsioonis ja iga CFTR-geenimutatsiooni korral

FEV ₁ protsendi eeldatavast absoluutne muutus	Kehamassi indeks (kg/m ²)	CFQ-R respiratoorse osa skoor (punktides)
8. nädalaks	8. nädalaks	8. nädalaks
Kõik patsiendid (n = 39) Tulemused esitatud keskmise (95% usaldusvahemik) muutusena ravieelsega võrreldes ivakaftoori vs platseeboga ravitud patsientidel:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Mutatsiooni tüübi järgi rühmitatud patsiendid (n) Tulemused esitatud keskmise (minimaalne, maksimaalne) muutusena 8. nädalaks ravieelsega võrreldes ivakaftooriga ravitud patsientidel*:		
Mutatsioon (n)	Higi kloriidisisalduse absoluutne muutus (mmol/l)	Eeldatava FEV ₁ protsendi absoluutne muutus (protsendipunktides)
	8. nädalal	8. nädalal
G1244E (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
G1349D (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
G178R (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
G551S (2)	-68 [†]	3 [†]
G970R [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
S1251N (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
S1255P (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
S549N (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
S549R (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

* Mutatsioonide väikese arvu tõttu statistilist analüüsi ei tehtud.

[†] Ühe G551S-mutatsiooniga patsiendi tulemus 8. nädala andmetega.

^{††} Higi kloriidisisalduse absoluutse muutuse analüüsis n = 3.

[#] Põhjustab splaissingudefekti, mille tagajärjel raku pinnal CFTR-valk puudub või seda on vähe.

Uuringu 5 II osas oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus pärast 16-nädalast (I osas ivakaftoori/platseebo ravijärjestusse randomiseeritud patsiendid) pidevat ravi ivakaftooriga 10,4% (13,2%). Järelkontrolli visiidil 4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise

lõpetamisest oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus II osa 16. nädalaga võrreldes -5,9% (9,4%). Platseebo/ivakaftoori ravijärjestusse randomiseeritud patsientidel oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) täiendav muutus 3,3% (9,3%) pärast täiendavat 16-nädalast ravi ivakaftooriga. Järelkontrolli visiidil 4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus II osa 16. nädalaga võrreldes -7,4% (5,5%).

3. uuring: uuring tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli CFTR-geeni mutatsioon F508del

3. uuring (A-osa) oli 16-nädalane, 4:1 randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga, paralleelrühmaga II faasi uuring, kus 140 tsüstilise fibroosiga patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad ja CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsed ning kellel oli FEV₁ ≥ 40% eeldatavast, said platseebot või ivakaftoori annuses 150 mg iga 12 tunni järel.

Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt kuni 16. nädalani (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) oli ivakaftoori rühmas 1,5 protsendipunkti ja platseeborühmas -0,2 protsendipunkti. Erinevus ivakaftoori ja platseebo kasutamisel oli 1,7 protsendipunkti (95% usaldusvahemik -0,6; 4,1); see ei olnud statistiliselt oluline ($P = 0,15$).

4. uuring: avatud jätku-uuring

4. uuringus viidi 1. ja 2. uuringus platseeboravi lõpetanud patsiendid üle ivakaftoori kasutamisele ja ivakaftooriga ravitud patsientidel jätkati selle kasutamist vähemalt 96 nädala vältel, s.t platseebo/ivakaftoori rühma patsientidel oli ivakaftoorravi kestus vähemalt 96 nädalat ja ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel vähemalt 144 nädalat.

1. uuringust viidi 4. uuringusse üle 144 patsienti, neist 67 platseebo/ivakaftoori rühmast ja 77 ivakaftoori/ivakaftoori rühmast. 2. uuringust viidi 4. uuringusse üle 48 patsienti, neist 22 platseebo/ivakaftoori rühmast ja 26 ivakaftoori/ivakaftoori rühmast.

Tabelis 6 on esitatud mõlema patsientide rühma tulemused eeldatava FEV₁ protsendi keskmise (standardhälve) absoluutse muutuse osas. Platseebo/ivakaftoori rühma patsientide ravieelne eeldatava FEV₁ protsent on 4. uuringust ja ivakaftoori/ivakaftoori rühma ravieelne väärtus on 1. ja 2. uuringust.

Tabel 6. Ivakaftoori toime eeldatava FEV₁ protsendile 4. uuringus

Algne uuring ja ravirühm	Ivakaftoorravi kestus (nädalates)	Eeldatava FEV ₁ protsendi absoluutne muutus ravieelse tasemega võrreldes (protsendipunktides)	
		n	Keskmine (standardhälve)
1. uuring			
Ivakaftoor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Platseebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
2. uuring			
Ivakaftoor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Platseebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Ravi toimus pimendatud, kontrollitud, 48-nädalase III faasi uuringu käigus.

[†] Muutus eelmise uuringu ravieelse tasemega võrreldes pärast 48-nädalast platseeboravi.

1. uuringust üle tulnud ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientide ($n = 72$) eeldatava FEV₁ protsendi keskmise (standardhälve) absoluutse muutuse võrdlemisel 4. uuringu ravieelse tasemega oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus 0,0% (9,05), kuid 2. uuringust üle tulnud ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel ($n = 25$) oli see muutus 0,6% (9,1). See näitab, et

ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel püsis eeldatava FEV₁ protsendi algse uuringu 48. nädalal täheldatud paranemine (0-päevast 48. nädalani) 144. nädalani. 4. uuringus täiendavat paranemist (48. nädalast 144. nädalani) ei toimunud.

1. uuringus platseebo/ivakaftoori rühmas olnud patsientidel oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastast suurem algses uuringus, mil patsiendid kasutasid platseebot (1,34 nähtu aastast), võrreldes sellele järgnenud 4. uuringuga, mil patsiendid viidi üle ivakaftoori kasutamisele (1. päevast kuni 48. nädalani 0,48 juhtu aastast ja 48...96. nädalal 0,67 juhtu aastast). 1. uuringu ivakaftoori/ivakaftoori rühmas olnud patsientidel oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastast 1. päevast kuni 48. nädalani ivakaftoorravi ajal 0,57 juhtu aastast. Pärast 4. uuringusse ületoomist oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastast 1. päevast kuni 48. nädalani 0,91 juhtu aastast ja 48...96. nädalal 0,77 juhtu aastast.

2. uuringust ületoodud patsientidel oli juhtude arv üldjuhul väike.

6. uuring: uuring tsüstilise fibroosiga patsientidega, kellel oli CFTR-geeni mutatsioon R117H

6. uuringus hinnati 69 patsienti, kes olid 6-aastased või vanemad; 53 (76,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon *F508del*. Kinnitust leidnud *R117H* polü-T variandid olid 38 patsiendil *5T* ja 16 patsiendil *7T*. Ravieelne keskmine eeldatav FEV₁ oli 73% (vahemik: 32,5% kuni 105,5%) ja keskmine vanus 31 aastat (vahemik: 6 kuni 68 aastat). Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus ravieelse tasemega võrreldes 24. nädalaks (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja) oli ivakaftoori rühmas 2,57 protsendipunkti ja platseeborühmas 0,46 protsendipunkti. Ivakaftoorravi hinnanguline erinevus platseeboga võrreldes oli 2,1 protsendipunkti (95% usaldusvahemik -1,1; 5,4).

18-aastaste ja vanemate patsientide kohta (26 patsienti platseeborühmas ja 24 ivakaftoori rühmas) viidi läbi eelnevalt kavandatud alarühma analüüs. Ivakaftooriga ravimise tulemusel saavutati eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus 24. nädalaks ivakaftoori rühmas 4,5 protsendipunkti võrreldes -0,46 protsendipunktiga platseeborühmas. Hinnanguline ivakaftoorravi erinevus võrreldes platseeboga oli 5,0 protsendipunkti (95% usaldusvahemik 1,1; 8,8).

Kinnitust leidnud geneetilise variandiga *R117H-5T* patsientide alarühma analüüsis oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmise absoluutse muutuse erinevus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes ivakaftoori rühma ja platseeborühma vahel 5,3% (95% usaldusvahemik 1,3; 9,3). Kinnitust leidnud geneetilise variandiga *R117H-7T* patsientidel oli ivakaftoorravi erinevus platseeboga võrreldes 0,2% (95% usaldusvahemik -8,1; 8,5).

Teiseste efektiivsuse muutujate osas raviviiside vahelisi erinevusi ivakaftoori ja platseeborühma vahel KMI absoluutses muutuses ravieelsega võrreldes 24. ravinädalaks või ajas kopsuhaiguse esmakordse ägenemiseni ei täheldatud. Raviviiside vahelisi erinevusi täheldati CFQ-R respiratoorse valdkonna skoori absoluutses muutuses 24. nädalaks (ivakaftoorravi erinevus platseeboga võrreldes oli 8,4 [95% usaldusvahemik 2,2; 14,6] punkti) ja high kloriidisisalduse keskmise muutuse osas ravieelsega võrreldes (vt „Farmakodünaamilised toimed”).

7. uuring: uuring tsüstilise fibroosiga lastel vanuses 2 kuni vähem kui 6 aastat, kellel oli G551D või mõni teine väravamutatsioon

Ivakaftoori farmakokineetilist profiili, ohutust ja efektiivsust tsüstilise fibroosiga 34 patsiendil vanuses 2 kuni vähem kui 6 aastat, kellel oli *CFTR*-geeni mutatsioon *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* või *S549R*, hinnati 24-nädalases kontrollrühmata uuringus ivakaftooriga (patsientidel kehakaaluga alla 14 kg kasutati 50 mg ivakaftoori ja patsientidel kehakaaluga 14 kg või rohkem kasutati 75 mg ivakaftoori). Ivakaftoori manustati suu kaudu iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile.

7. uuringus olid patsiendid vanuses 2 kuni vähem kui 6 aastat (keskmine vanus 3 aastat). 26 patsiendil 34 kaasatud patsiendist (76,5%) oli *CFTR*-genotüüp *G551D/F508del* ja ainult 2 patsiendil mitte-*G551D* mutatsioon (*S549N*). Ravieelselt oli keskmine (standardhälve) high kloriidisisaldus (n = 25)

Tabel 7. Ivakaftoori toime kasvu parameetritele 4 kuu kuni vähem kui 24 kuu vanustel patsientidel, kelle kohta olid ravieelsed ja 24. nädala väärtused kättesaadavad

Parameeter	Patsientide arv	Ravieelne		Absoluutne muutus 24. nädalaks	
		Keskmine (standardhälve)	Mediaan (min, max)	Keskmine (standardhälve)	Mediaan (min, max)
Vanusele vastava kehakaalu z-skoor	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
Vanusele vastava pikkuse z-skoor	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
Kehakaalu ja pikkuse z-skoor	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

Patsientidest vanuses 4 kuud kuni vähem kui 24 kuud, kelle kohta olid kättesaadavad nii ravieelsed kui ka 24. nädala väärtused, oli 18 patsiendil ravieelne pankrease puudulikkus (määratletud kui väljaheite elastaas-1 < 200 µg/g) keskmiste (standardhälve) väljaheite elastaas-1 ravieelsete ja 24. nädala väärtustega vastavalt 25,5 µg/g (27,6) ja 253,6 µg/g (128,3) (keskmine (standardhälve) absoluutne muutus 228,41 µg/g [128,3]). Tulemused olid sarnased 12 kuu kuni vähem kui 24 kuu, 6 kuu kuni vähem kui 12 kuu vanuste ja 4 kuu kuni vähem kui 6 kuu vanuste kohortides.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Kalydecoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsüstilise fibroosi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ivakaftoori farmakokineetika tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel on sarnane.

Pärast ühekordse 150 mg annuse suukaudset manustamist täis kõhuga tervetele vabatahtlikele olid keskmised (\pm standardhälve) AUC ja C_{max} vastavalt 10 600 (\pm 5260) ng*h/ml ja 768 (\pm 233) ng/ml. Pärast annustamist iga 12 tunni järel saavutati ivakaftoori tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas 3. kuni 5. päevaks, korduval manustamisel olid kontsentratsioonid 2,2 kuni 2,9 korda suuremad.

Imendumine

Pärast ivakaftoori korduvate suukaudsete annuste manustamist suurenes ivakaftoori kontsentratsioon üldiselt annuse suurenedes 25 mg-lt iga 12 tunni järel 450 mg-ni iga 12 tunni järel. Manustamisel koos rasva sisaldava toiduga suurenes ivakaftoori kontsentratsioon ligikaudu 2,5- kuni 4-kordselt. Seega tuleb ivakaftoori manustada rasva sisaldava toiduga. t_{max} -i mediaan (vahemik) täis kõhuga on ligikaudu 4,0 (3,0; 6,0) tundi.

Ivakaftoori graanulitel (2 \times 75 mg kotikesed) oli nende manustamisel tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele koos rasva sisaldava toiduga 150 mg tabletiga sarnane biosaadavus. Graanulite geomeetiline vähimruutude keskmine suhe (90% usaldusvahemik) tablettidega võrreldes oli $AUC_{0-\infty}$ puhul 0,951 (0,839; 1,08) ja C_{max} -i puhul 0,918 (0,750; 1,12). Toidu mõju ivakaftoori imendumisele on mõlema ravimvormi, s.t tablettide ja graanulite puhul sarnane.

Jaotumine

Ivakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige alfa-1-happelise glükoproteiini ja albumiiniga. Ivakaftoor ei seondu inimese vere punalibledega. Pärast 150 mg ivakaftoori suukaudset manustamist iga 12 tunni järel 7 päeva jooksul täis kõhuga tervetele vabatahtlikele oli keskmine (\pm standardhälve) näiline jaotusruumala 353 l (\pm 122).

Biotransformatsioon

Ivakaftoor metaboliseerub inimestel ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerub ivakaftoor eelkõige CYP3A kaudu. Ivakaftoori kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1 ja M6. M1 toime moodustab ligikaudu 1/6 ivakaftoori toimest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6 toime moodustab vähem kui 1/50 ivakaftoori toimest ja seda farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

CYP3A4*22 heterosügootse genotüübi mõju ivakaftoori kontsentratsioonile vastab nõrga CYP3A4 inhibiitori samaaegse manustamise mõjule, mis ei ole kliiniliselt oluline. Ivakaftoori annuse kohandamist vajalikuks ei peeta. Toime CYP3A4*22 homosügootse genotüübiga patsientidele on eeldatavalt tugevam. Nende patsientide kohta siiski andmed puuduvad.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele eritus enamuse ivakaftoorist (87,8%) metaboliitidena väljaheitega. Põhilised metaboliidid M1 ja M6 moodustavad ligikaudu 65% kogu eritunud annusest, sellest 22% M1 ja 43% M6. Ivakaftoori eritus vähesel määral muutumatu lähteainena uriini kaudu. Eliminatsiooni näiv lõplik poolväärtusaeg oli pärast ühekordse annuse manustamist täis kõhuga ligikaudu 12 tundi. Ivakaftoori kliirens (CL/F) tervetel uuringus osalejatel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel oli sarnane. Ühekordse 150 mg annuse puhul oli keskmine (\pm standardhälve) CL/F tervetel uuringus osalejatel 17,3 (\pm 8,4) l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ivakaftoori farmakokineetika on üldjuhul lineaarne annuste 25 mg kuni 250 mg juures, ning ajast sõltumatu.

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B, skoor 7 kuni 9) täiskasvanud patsientidel oli pärast ivakaftoori ühekordse annuse 150 mg manustamist ivakaftoori C_{max} (keskmine [\pm standardhälve] 735 [331] ng/ml) sarnane samade demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega, kuid ivakaftoori $AUC_{0-\infty}$ (keskmine [\pm standardhälve] 16 800 [6140] ng*h/ml) oli ligikaudu kaks korda suurem. Modelleerimised ivakaftoori tasakaalukontsentratsiooni prognoosimiseks näitasid, et annuse vähendamise tasemelt 150 mg 12 tunni jooksul tasemele 150 mg üks kord ööpäevas saavutavad mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega täiskasvanud tasakaalukontsentratsiooni C_{min} -väärtused, mis on võrreldavad annusega 150 mg 12 tunni jooksul ilma maksafunktsiooni kahjustusega täiskasvanutel. Nende tulemuste põhjal on mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel soovitatav kasutada Kalydeco monoterapia muudetud raviskeemi (vt lõik 4.2).

Raske maksafunktsiooni kahjustuse (Child-Pugh' klass C, skoor 10 kuni 15) mõju ivakaftoori farmakokineetikale ei ole uuritud. Neil patsientidel esineva ekspositsiooni suurenemise ulatus ei ole teada, kuid eeldatavalt on see suurem kui mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel täheldatav. Seetõttu ei ole Kalydecot soovitatav raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel kasutada, välja arvatud, kui sellest saadav kasu kaalub üles kaasnevad riskid (vt lõik 4.2 ja lõik 4.4).

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidega ei ole ivakaftoori farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Farmakokineetilises uuringus eritusid ivakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga

(uriiniga väljus ainult 6,6% kogu radioaktiivsusest). Ivakaftoori eritus uriiniga vähesel määral muutumatu lähteainena (pärast ühekordset suukaudset annust 500 mg vähem kui 0,01%).

Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustuse korral ei soovitata annuse kohandamist. Ivakaftoori manustamisel raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või vähem) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele on soovitatav siiski olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei omanud rass kliiniliselt olulist mõju valge rassi (n = 379) ja mitte-valge rassi (n = 29) patsientidel täheldatavale ivakaftoori farmakokineetikale.

Sugu

Ivakaftoori farmakokineetilised parameetrid on meestel ja naistel sarnased.

Eakad

Ivakaftoori monoterapia kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et selgitada välja, kas farmakokineetilised parameetrid sarnanevad noorematel täiskasvanutel täheldavatega või mitte.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsiga II ja III faasi uuringutes täheldatud ivakaftoori kontsentratsioonide põhjal kindlaksmääratud ivakaftoori eeldatav ekspositsioon on esitatud tabelis 8 vanuserühmade järgi.

Tabel 8. Ivakaftoori keskmine (standardhälve) ekspositsioon vanuserühmade järgi

Vanuserühm	Annus	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{t, ss} (ng*h/ml)
4 kuud kuni vähem kui 6 kuud (≥ 5 kg)	25 mg iga 12 tunni järel	371 (183)	6480 (2520)
6 kuud kuni vähem kui 12 kuud (5 kg kuni < 7 kg)*	25 mg iga 12 tunni järel	336	5410
6 kuud kuni vähem kui 12 kuud (7 kg kuni < 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	508 (252)	9140 (4200)
12 kuud kuni vähem kui 24 kuud (7 kg kuni < 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	440 (212)	9050 (3050)
12 kuud kuni vähem kui 24 kuud (≥ 14 kg kuni < 25 kg)	75 mg iga 12 tunni järel	451 (125)	9600 (1800)
2 kuni 5 aastat (< 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	577 (317)	10 500 (4260)
2 kuni 5 aastat (≥ 14 kg kuni < 25 kg) [†]	75 mg iga 12 tunni järel	629 (296)	11 300 (3820)
6 kuni 11 aastat (≥ 14 kg kuni < 25 kg) [†]	75 mg iga 12 tunni järel	641 (329)	10 760 (4470)
6 kuni 11 aastat (≥ 25 kg)	150 mg iga 12 tunni järel	958 (546)	15 300 (7340)
12 kuni 17 aastat	150 mg iga 12 tunni järel	564 (242)	9240 (3420)
Täiskasvanud (≥ 18 aastat)	150 mg iga 12 tunni järel	701 (317)	10 700 (4100)

* Väärtused ühe patsiendi andmete põhjal; standardhälvet ei esitatud.

[†] 6- kuni 11-aastaste ekspositsioonid on prognoositud populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal selle vanuserühma andmeid kasutades.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Tiinus ja fertiilsus

Ivakaftoori seostati seemnepõiekestest kaalu vähese vähenemise, üldise viljakusindeksi ja ravi saanud isasloomadega paaritatud emaste tiinuste arvu vähenemisega ning kollaskehade arvu ja implantatsioonikohtade märkimisväärse vähenemisega, millega kaasnes pesakonna keskmise suuruse vähenemine ja ravi saanud emasloomade elujõuliste embrüote keskmise arvu vähenemine pesakonna kohta. Fertiilsust puudutavate leidude puhul määratud täheldatava kahjuliku toimet annus (NOAEL) annab ekspositsioonitaseme, mis on täiskasvanud inimestel maksimaalse soovitatava annuse kasutamisega kaasnevast ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemsest ekspositsioonist ligikaudu 4 korda suurem, kui ivakaftoori manustatakse monoterapiana. Tiinetel rottidel ja küülikutel täheldati ivakaftoori edasikandumist platsenta kaudu.

Peri- ja postnataalne areng

Ivakaftoor vähendas elulemuse ja laktatsiooni indekseid ning põhjustas järglaste kehakaalu vähenemist. Järglaste elujõulisust ja arengut puudutavates hindamistes leitud NOAEL annab ivakaftoori ja selle metaboliitide ekspositsioonitaseme, mis on täiskasvanud inimestel maksimaalses soovitatavas annuses ivakaftoori monoterapia kasutamisega kaasnevast süsteemsest ekspositsioonist ligikaudu 3 korda suurem.

Noorloomade uuringud

Noortel rottidel, kellele manustati 7. kuni 35. sünnijärgsel päeval ivakaftoori monoterapiat annustes, millest tulenev ekspositsioon on 0,22-kordne maksimaalsest inimestele soovitatavast annusest tulenev ekspositsioon (lähtudes süsteemsest kokkupuutest ivakaftoori ja selle metaboliitidega), täheldati kaed. Tiinete rottide ivakaftooriga ravimisel 7...17. tiinusepäeval loodetel seda leidu ei täheldatud, samuti mitte rottide järglastel, kes puutusid ivakaftooriga kokku piima kaudu kuni 20. sünnijärgse päevani, 7-nädalastel rottidel ega 3,5...5-kuulistel koertel, kes said ravi ivakaftooriga. Nende leidude võimalik asjakohasus inimese puhul ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

kolloidne veevaba ränidioksiid
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
laktoosmonohüdraat
magneesiumstearaat
mannitool
sukraloos
naatriumlaurüülsulfaat (E487)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast segamist püsib segu tõestatud stabiilsena ühe tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kahesuunaliselt orienteeritud polüetüleenereftalaadist/fooliumist/polüetüleenist (BOPET/PE/foolium/PE) kotike.

Pakendis on 56 kotikest (sisaldab 4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/003

EU/1/12/782/004

EU/1/12/782/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. juuli 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. aprill 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügi- ja järgsed kohustused**

Müügi- ja hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Pikaajaline efektiivsuse uuring haiguse progresseerumise võrdlemiseks konkreetse CFTR-värvamutatsiooniga tsüstilise fibroosiga lastel, kes on ravi alustamise ajal Kalydecoga vanuses 2 kuni 5 aastat, haiguse progresseerumisega sarnasesse samaaegsesse kohorti kuuluvatel tsüstilise fibroosiga lastel, keda ei ole Kalydecoga ravitud.	1. vaheanalüüs: detsember 2017 2. vaheanalüüs: detsember 2019 3. vaheanalüüs: detsember 2021 Lõpparuanne: detsember 2023

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI KARP – 56 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kalydeco 150 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID – 56 TABLETIGA PAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 150 mg tabletid
ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITASKUTE KARP – 28 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

Sulgemiseks sisestage lapats alla

Avage

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kalydeco 150 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERTASKU – 28 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks Kalydeco tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID – 28 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 150 mg tabletid
ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI KARP – 28 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

Sulgemiseks sisestage lapats alla

Avage

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kalydeco 75 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKEND – 28 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID – 28 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg tabletid
ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kalydeco 150 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 25 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

56 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kalydeco 25 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 25 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

Hommik

Õhtu

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKकिनUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/006

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kalydeco 25 mg graanulid
ivacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 50 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

56 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kalydeco 50 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 50 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

Hommik

Õhtu

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/003

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kalydeco 50 mg graanulid
ivacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

56 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kalydeco 75 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

Hommik

Õhtu

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/004

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kalydeco 75 mg graanulid
ivacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid ivakaftoor (*ivacaftorum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kalydeco võtmist
3. Kuidas Kalydecot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kalydecot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse

Kalydeco sisaldab toimeainena ivakaftoori. Ivakaftoor avaldab toimet tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (CFTR) tasandil; see on valk, mis moodustab rakupinnal kanali, mille kaudu osakesed, näiteks kloriidid, võivad liikuda rakku ja rakust välja. *CFTR*-geeni mutatsioonide tõttu (vt allpool) kloriidide liikumine tsüstilise fibroosi korral väheneb. Ivakaftoor aitab teataval ebanormaalsel *CFTR*-valkul sagedamini avaneda, et parandada kloriidide liikumist rakku ja rakust välja.

Kalydeco tabletid on näidustatud:

- Monoteraapiana tsüstilise fibroosi raviks 6-aastastel ja vanematel 25 kg või rohkem kaaluvatel patsientidel, kellel on mutatsioon *R117H CFTR* või *CFTR*-geenis üks järgmistest värvamutatsioonidest: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* või *S549R*.
- Kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftoori tablettidega 6-aastaste ja vanemate patsientide raviks, kellel on tsüstiline fibroos ja *CFTR*-geeni kaks *F508del* mutatsiooni (kes on homosügootsed *F508del* mutatsiooni suhtes) või kellel on *F508del* mutatsioon ja teatud teised mutatsioonid, mille tõttu on vähenenud *CFTR*-valgu funktsioon või hulk (kes on heterosügootsed *F508del* mutatsiooni suhtes mutatsiooni jääkfunktsiooniga (RF)). Kui teile on määratud Kalydeco võtmine koos tesakaftoori/ivakaftooriga, lugege selle pakendi infolehte. See sisaldab tähtsat teavet selle kohta, kuidas neid kaht ravimit võtta.
- Kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori tablettidega 6-aastaste ja vanemate tsüstilise fibroosiga patsientide raviks, kellel on *CFTR*-geenis vähemalt üks *F508del*-mutatsioon. Kui teile on välja kirjutatud Kalydeco võtmiseks koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga, lugege selle pakendi infolehte. See sisaldab olulist teavet nende kahe ravimi võtmise kohta.

2. Mida on vaja teada enne Kalydeco võtmist

Kalydecot ei tohi võtta

- kui olete ivakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kalydeco võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on varem esinenud maksatalitluse häireid. Arst võib pidada vajalikuks annust kohandada.
- Mõnel Kalydeco kasutajal (ainsa ravimina või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga) on esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres. Öelge oma arstile kohe, kui teil on mõni neist sümptomitest, mis võib olla maksahäirete näht:
 - valu või ebamugavustunne kõhu parema ülaosa piirkonnas;
 - naha või silmavalgete kollaseks muutumine;
 - isutus;
 - iiveldus või oksendamine;
 - tume uriin.Enne ravi ja ravi ajal, eriti esimesel aastal ja eriti, kui teie vereproovis on varem esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, teeb arst teile vereanalüüse maksa kontrollimiseks.
- Pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on varem esinenud neerutalitluse häireid.
- Kalydecot (ainsa ravimina või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga) ei soovitata kasutada, kui teile on tehtud elundisiirdamine.
- Kui kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit, pidage nõu oma arstiga – näiteks rasestumisvastaseid tablette kasutavad naised. See võib tähendada, et teil tekib Kalydeco kasutamisel kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga tõenäolisemalt lööve.
- Mõnel Kalydecoga (ainsa ravimina või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga) ravi saanud lapsel ja noorukil on esinenud silmaläätse häiret (kaed), mis nägemist ei mõjutanud. Arst võib teha enne ravi ja ravi ajal silmade uuringuid.
- Kalydecot (ainsa ravimina või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga) tohib kasutada vaid nendel patsientidel, kellel on *CFTR*-geenis vähemalt üks lõigus 1 (Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse) loetletud mutatsioon.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 4 kuu vanustele lastele, sest ivakaftoori ohutus ja efektiivsus neil lastel ei ole teada.

Ärge andke seda ravimit kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga alla 6-aastastele lastele või kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga alla 6-aastastele lastele, sest ei ole teada, kas see on nende jaoks ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Kalydeco

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Mõningad ravimid võivad mõjutada Kalydeco toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust. Õelge kindlasti oma arstile, kui kasutate ükskõik millist järgmistest ravimitest. Arst võib otsustada kohandada teie annust või määrata teile täiendavaid tervisekontrolle.

- **Seeneravimid** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks). Sealhulgas flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool ja vorikonasool.
- **Antibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks). Sealhulgas klaritromütsiin, erütromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin ja telitromütsiin.
- **Epilepsiaravimid** (kasutatakse epileptiliste krampide või epilepsiahoogude raviks). Sealhulgas karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin.
- **Taimsed ravimid**. Sealhulgas naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressandid** (kasutatakse pärast elundisiirdamist). Sealhulgas tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus.
- **Südameglükosiidid** (kasutatakse mõningate südamehaiguste raviks). Sealhulgas digoksiin.
- **Antikoagulandid** (kasutatakse trombide tekkimise ennetamiseks). Sealhulgas varfariin.
- **Diabeediravimid**. Sealhulgas glimepiriid ja glipisiid.
- **Vererõhku alandavad ravimid**. Sealhulgas verapamiil.

Kalydeco koos toidu ja joogiga

Ravi ajal Kalydecoga vältige greipi sisaldavaid toite ja jooke, sest need võivad suurendada Kalydeco kõrvaltoimete esinemist, suurendades ivakaftoori kontsentratsiooni teie kehas.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Võib olla parem vältida Kalydeco kasutamist raseduse ajal, kui võimalik, ning teie arst aitab teil otsustada, mis on teile ja teie lapsele kõige parem.

Ei ole teada, kas ivakaftoor eritub rinnapiima. Kui kavatsete imetada, pidage enne Kalydeco võtmist nõu arstiga. Teie arst otsustab, kas soovitada teil lõpetada imetamine või lõpetada ravi ivakaftooriga. Teie arst võtab arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kalydeco võib tekitada teil pearinglust. Ärge juhtige autot või jalgratast ega kasutage masinaid, kui te tunnete pearinglust.

Kalydeco sisaldab laktoosi ja naatriumi.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Kalydeco sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Kalydecot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Teie arst määrab kindlaks teile sobiva ravimi ja annuse.

Kalydeco annustamissoovitused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Annustamissoovitused

	Hommikul	Õhtul
Kalydeco ainsa ravimina		
6-aastased ja vanemad, ≥ 25 kg	Üks Kalydeco 150 mg tablett	Üks Kalydeco 150 mg tablett
Kalydeco kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	Üks 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori tablett	Üks Kalydeco 75 mg tablett
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	Üks 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett	Üks Kalydeco 150 mg tablett
12-aastased ja vanemad	Üks 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett	Üks Kalydeco 150 mg tablett
Kalydeco kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
6 kuni < 12 aastat, < 30 kg	Kaks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 75 mg Kalydeco tablett
6 kuni < 12 aastat, ≥ 30 kg	Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 150 mg Kalydeco tablett
12-aastased ja vanemad	Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti	Üks Kalydeco 150 mg tablett

Võtke hommikused ja õhtused annused ligikaudu 12-tunniste vahedega, koos rasva sisaldava toiduga.

Peate jätkama kõikide oma kasutatavate ravimite kasutamist, välja arvatud, kui teie arst annab juhised mõne ravimi kasutamine lõpetada.

Kui teil on mõõdukaid või raskeid maksa talitlushäireid, võib teie arst pidada vajalikuks vähendada teie tablettide annust, sest teie maks ei eemalda ravimit nii kiiresti kui normaalse maksafunktsiooniga inimestel.

See ravim on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake tablett tervelt alla. Tablette mitte purustada, närida ega lahustada. Võtke Kalydeco tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Rasva sisaldavad võiga või õliga valmistatud või mune sisaldavad toidud või suupisted. Teised rasva sisaldavad toidud on:

- juust, täispiim, täispiimatooted, jogurt, šokolaad;
- liha, rasvane kala;
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu);
- pähklid, rasva sisaldavad suupistebatoonid või joogid.

Kui te võtate Kalydecot rohkem, kui ette nähtud

Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, sealhulgas allpool loetletud kõrvaltoimed. Sellisel juhul pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma ravim ja käesolev infoleht kaasa.

Kui te unustate Kalydecot võtta

Võtke vahelejäädud annus, kui unustatud annusest on möödunud vähem kui 6 tundi. Vastasel korral oodake kuni järgmise ettenähtud annuse ajani. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Kalydeco võtmise

Võtke Kalydecot seni, kuni teie arst on teile seda soovitanud. Ärge lõpetage võtmist, kui arst pole selleks juhust andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kõhuvalu ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.

Maksahäirete võimalikud nähud

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ning seda on esinenud ka Kalydecot ainsa ravimina või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga ja ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutanud patsientidel.

Kalydecot kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga võtnud patsientidel on esinenud maksakahjustust ning maksafunktsiooni halvenemist raske maksahaigusega isikutel. Maksafunktsiooni halvenemine võib olla tõsine ja vajada siirdamist.

Maksahäirete nähud võivad olla järgmised:

- valu või ebamugavustunne paremal pool ülakõhus;
- naha või silmavalgete kollasus;
- isutus;
- iiveldus või oksendamine;
- tume uriin.

Nende sümptomite korral **öelge seda kohe oma arstile.**

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- ülemiste hingamisteede infektsioon (külmetus), sealhulgas kurguvalu ja ninakinnisus;
- peavalu;
- pearinglus;
- kõhulahtisus;
- mao- või kõhuvalu;
- bakteritüüpide vaheldumine limas;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (maksa stressi nähud);
- lööve.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- eritis ninast;
- kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas;
- kohin kõrvus;
- punetus kõrvas;
- sisekõrva häire (uimasus või peapööritustunne);

- nina kõrvalurgete häired (siinuste turse);
- punetus kurgus;
- rinnanäärmes mass;
- iiveldus;
- gripp;
- vere madal suhkrusisaldus (hüpoglükeemia);
- ebanormaalne hingamine (õhupuudus või hingamisraskus);
- kõhupuhitus;
- vistrikud (akne);
- nahasügelus;
- kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine (lihaste lagunemise näht) vereanalüüsides.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- kõrv lukus;
- rinnapõletik;
- rinna suurenemine meestel;
- nibude muutused või valu;
- vilistav hingamine;
- vererõhu tõus.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed on sarnased täiskasvanutel ja noorukitel täheldatutega. Kuid väikelastel esineb sagedamini maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kalydecot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, blisteril ja pudeli sildil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kalydeco sisaldab

Toimeaine on ivakaftoor.

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori.

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, naatriumkroskarmelloos, naatriumlaurüülsulfaat (E487), kolloidne veevaba ränidioksiid ja magneesiumstearaat.
- Õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool (PEG 3350), talk, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132) ja karnaubavaha.
- Trükitint: šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520) ja kontsentreeritud ammoniaagilahus.

Vt lõigu 2 lõpus – „Kalydeco sisaldab laktoosi ja naatriumi“.

Kuidas Kalydeco välja näeb ja pakendi sisu

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helesinised kapslikujulised 12,7 mm × 6,8 mm tabletid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „V 75“ ja teine külg on tühi.

Turustatakse järgmiste suurustega pakendites:

- blisterpakend sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helesinised kapslikujulised 16,5 mm × 8,4 mm tabletid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „V 150“ ja teine külg on tühi.

Turustatakse järgmiste suurustega pakendites:

- blistertaskute pakend sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti;
- blisterpakend sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti;
- pudel sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa
Tel: +353 (0)1 761 7299

Tootja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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
Tél/Tel/Τελ/Τlf/Σίμι/Τηλ/Ρυh:
+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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses

ivakaftoor (*ivacaftorum*)

Enne ravimi kasutamist teie lapsel lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kalydeco kasutamist teie lapsel
3. Kuidas Kalydecot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kalydecot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse

Kalydeco sisaldab toimeainena ivakaftoori. Ivakaftoor avaldab toimet tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (CFTR) tasandil; see on valk, mis moodustab rakupinnal kanali, mille kaudu osakesed, näiteks kloriidid, võivad liikuda rakku ja rakust välja. *CFTR*-geeni mutatsioonide tõttu (vt allpool) kloriidide liikumine tsüstilise fibroosi korral väheneb. Ivakaftoor aitab teataval ebanormaalsel *CFTR*-valkudel sagedamini avaneda, et parandada kloriidide liikumist rakku ja rakust välja.

Kalydeco graanulid on näidustatud raviks 4 kuu vanustel ja vanematel tsüstilise fibroosiga imikutel ja lastel kehakaaluga 5 kg kuni alla 25 kg, kellel on mutatsioon *R117H CFTR* või *CFTR*-geenis üks järgmistest värvamutatsioonidest: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* või *S549R*.

2. Mida on vaja teada enne Kalydeco kasutamist teie lapsel

Kalydecot ei tohi võtta

- kui teie laps on ivakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma lapse arstiga, enne kui teie laps võtab Kalydecot.

- Pidage nõu oma lapse arstiga, kui teie lapsel esineb või on varem esinenud maksatalitluse häireid. Teie lapse arst võib pidada vajalikuks teie lapse annust kohandada.
- Mõnel Kalydeco kasutajal on esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres. Öelge oma lapse arstile kohe, kui teie lapsel on mõni neist sümptomitest, mis võib olla maksahäirete näht:
 - valu või ebamugavustunne kõhu parema ülaosa piirkonnas;

- naha või silmavalgete kollaseks muutumine;
- isutus;
- iiveldus või oksendamine;
- tume uriin.

Enne ravi ja ravi ajal, eriti esimesel aastal ja eriti, kui vereproovis on varem esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, teeb teie lapse arst teie lapsele vereanalüüsi maksa kontrollimiseks.

- Pidage nõu oma lapse arstiga, kui teie lapsel esineb või on varem esinenud neerutalitluse häireid.
- Kalydecot ei soovitata kasutada patsientidel, kellele on tehtud elundisiirdamine.
- Mõnel lapsel ja noorukil on ravi ajal esinenud silmaläätse häiret (kaed), mis nägemist ei mõjutanud.

Teie lapse arst võib teha enne ravi ja ravi ajal silmade uuringuid.

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 4 kuu vanustele lastele, sest ivakaftoori ohutus ja efektiivsus neil lastel ei ole teada.

Muud ravimid ja Kalydeco

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab, on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid. Mõningad ravimid võivad mõjutada Kalydeco toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust. Öelge kindlasti oma lapse arstile, kui teie laps kasutab ükskõik millist järgmistest ravimitest. Teie lapse arst võib otsustada kohandada teie lapse annust või määrata täiendavaid tervisekontrolle.

- **Seeneravimid** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks). Sealhulgas flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool ja vorikonasool.
- **Antibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks). Sealhulgas klaritromütsiin, erütromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin ja telitromütsiin.
- **Epilepsiaravimid** (kasutatakse epilepsiahoogude raviks). Sealhulgas karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin.
- **Taimsed ravimid**. Sealhulgas naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressandid** (kasutatakse pärast elundisiirdamist). Sealhulgas tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus.
- **Südameglükosiidid** (kasutatakse mõningate südamehaiguste raviks). Sealhulgas digoksiin.
- **Antikoagulandid** (kasutatakse trombidete tekkimise ennetamiseks). Sealhulgas varfariin.
- **Diabeediravimid**. Sealhulgas glimepiriid ja glipisiid.
- **Vererõhku alandavad ravimid**. Sealhulgas verapamiil.

Kalydeco koos toidu ja joogiga

Ravi ajal Kalydecoga vältige oma lapsele greipi sisaldavate toitude ja jookide andmist, sest need võivad suurendada Kalydeco kõrvaltoimete esinemist, suurendades ivakaftoori kontsentratsiooni teie lapse kehas.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kalydeco võib tekitada teie lapsel peeringlust. Kui teie lapsel on peeringlus, on soovitatav mitte lasta tal sõita jalgrattaga ega sooritada täit tähelepanu vajavaid tegevusi.

Kalydeco sisaldab laktoosi ja naatriumi.

Kui teie lapse arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist oma lapsel konsulteerima oma lapse arstiga.

Kalydeco sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Kalydecot võtta

Andke seda ravimit oma lapsele alati täpselt nii, nagu teie lapse arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arstiga.

Teie lapse arst määrab teie lapsele õige annuse. Teie laps peab jätkama kõikide oma kasutatavate ravimite kasutamist, välja arvatud, kui teie lapse arst annab juhise mõne ravimi kasutamine lõpetada.

Kalydeco annustamissoovitused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Annustamissoovitused 4 kuu vanustele ja vanematele lastele

Vanus	Kehakaal	Annus	Ööpäevane koguannus
4 kuud kuni vähem kui 6 kuud	5 kg või rohkem	Üks Kalydeco kotike 25 mg graanulitega võtta suu kaudu iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga	50 mg
6 kuud ja vanemad	5 kg kuni alla 7 kg	Üks Kalydeco kotike 25 mg graanulitega võtta suu kaudu iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga	50 mg
	7 kg kuni alla 14 kg	Üks Kalydeco kotike 50 mg graanulitega võtta suu kaudu iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga	100 mg
	14 kg kuni alla 25 kg	Üks Kalydeco kotike 75 mg graanulitega võtta suu kaudu iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga	150 mg
	25 kg või rohkem	Vt Kalydeco tablettide pakendi infolehest	

Kui teie lapsel on maksa talitlushäireid, võib teie lapse arst pidada vajalikuks vähendada Kalydeco annust, sest teie lapse maks ei eemalda ravimit nii kiiresti kui normaalse maksafunktsiooniga lastel.

- **Mõõdukad maksaprobleemid 6-kuustel või vanematel lastel:** annuse võib vähendada pooleni eeltoodud tabelis märgitud annusest, s.t ühe kotikeseni üks kord ööpäevas.
- **Rasked maksaprobleemid 6-kuustel või vanematel lastel:** kasutamine ei ole soovitatav, kuid kui teie lapse arst otsustab, et selle ravimi kasutamine on teie lapsele vajalik, tuleb (eeltoodud tabelis märgitud) annus vähendada ühe kotikeseni üle päeva.
- **Maksaprobleemid 4 kuu kuni vähem kui 6 kuu vanustel lastel:** kasutamine ei ole soovitatav, kuid teie lapse arst otsustab, kas selle kasutamine on teie lapsele vajalik ja millise annuse teie laps peaks saama.

Kalydeco on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks.

Iga kotike on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kalydeco manustamine teie lapsele:

- Hoidke graanulite kotikest käes, löikejoon ülal.
- Raputage kotikest kergelt, et sisu alla langeks.
- Rebige või lõigake kotike löikejoone kohalt lahti.
- Segage kogu graanulitega kotikese sisu 5 ml vanusele kohase pehme toidu või vedelikuga. Toit või vedelik peab olema toatemperatuuril või jahedam. Vanusele kohased pehmed toidudained või vedelikud on näiteks püreeritud puu- või köögiviljad, jogurt, õunakaste, vesi, piim, rinnapiim, imiku piimasegu või mahl.
- Manustage ravim kohe pärast segamist lapsele. Kui see ei ole võimalik, manustage see ühe tunni jooksul pärast segamist. Segu tuleb kohe täielikult ära tarbida.
- Vahetult enne või vahetult pärast annustamist tuleb lapsele anda rasva sisaldav eine või suupiste (allpool on toodud mõned näited).

Rasva sisaldavad võiga või õliga valmistatud või mune sisaldavad toidud või suupisted. Teised rasva sisaldavad toidud on:

- juust, täispiim, täispiimatooted, jogurt, rinnapiim, imiku piimasegu, šokolaad;
- liha, rasvane kala;
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu);
- pähklid, rasva sisaldavad suupistebatoonid või joogid.

Kui teie laps võtab Kalydecot rohkem, kui ette nähtud

Teie lapsel võivad tekkida kõrvaltoimed, sealhulgas allpool loetletud kõrvaltoimed. Sellisel juhul pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma lapse ravim ja käesolev infoleht kaasa.

Kui te unustate oma lapsele Kalydecot anda

Andke vahelejäädud annus, kui teie lapse unustatud annusest on möödunud vähem kui 6 tundi. Vastasel korral oodake kuni oma lapse järgmise ettenähtud annuse ajani. Ärge andke oma lapsele kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate oma lapsele Kalydeco andmise

Manustage Kalydecot oma lapsele seni, kuni teie lapse arst seda soovib. Ärge lõpetage selle kasutamist, välja arvatud, kui teie lapse arst soovib seda teha. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kõhuvalu ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.

Maksahäirete võimalikud nähud

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Maksahäirete nähud võivad olla järgmised:

- valu või ebamugavustunne paremal pool ülakõhus;
- naha või silmavalgete kollasus;
- isutus;
- iiveldus või oksendamine;
- tume uriin.

Nende tekkimisel õelge seda kohe oma lapse arstile.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- ülemiste hingamisteede infektsioon (külmetus), sealhulgas kurguvalu ja ninakinnisus;
- peavalu;
- pearinglus;
- kõhulahtisus
- mao- või kõhupiirkonna valu;
- bakteritüüpide vaheldumine limas;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (maksa stressi nähud);
- lööve.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- eritis ninast;
- kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas;
- kohin kõrvus;
- punetus kõrvas;
- sisekõrva häire (uimasus või peapööritustunne);
- nina kõrvalurgete turse;
- punetus kurgus;
- rinnanäärmes mass.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- kõrv lukus;
- rinnapõletik;
- rinna suurenemine meestel;
- nibude muutused või valu.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed on sarnased täiskasvanutel ja noorukitel täheldatutega. Kuid väikelastel esineb sagedamini maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kalydecot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, voldikpakendil ja kotikesel pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast segamist püsib segu tõestatult stabiilsena ühe tunni jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kalydeco sisaldab

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses

Toimeaine on ivakaftoor. Üks kotike sisaldab 25 mg ivakaftoori.

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses

Toimeaine on ivakaftoor. Üks kotike sisaldab 50 mg ivakaftoori.

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses

Toimeaine on ivakaftoor. Üks kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori.

Teised koostisosad on: kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, mannitool, sukraloos ja naatriumlaurüülsulfaat (E487).

Vt lõigu 2 lõpus – „Kalydeco sisaldab laktoosi ja naatriumi“.

Kuidas Kalydeco välja näeb ja pakendi sisu

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses on valged kuni valkjad graanulid.

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses on valged kuni valkjad graanulid.

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses on valged kuni valkjad graanulid.

Graanuleid turustatakse kotikestes.

- Pakendis on 56 kotikest (sisaldab 4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest)

Müügiloa hoidja

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa
Tel: +353 (0)1 761 7299

Tootja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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
Tél/Tel/Τελ/Тlf/Сími/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.