

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 75 mg filmtabletta
Kalydeco 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Kalydeco 75 mg filmtabletta

75 mg ivakaftort (ivacaftorum) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

83,6 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként

Kalydeco 150 mg filmtabletta

150 mg ivakaftort (ivacaftorum) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

167,2 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Kalydeco 75 mg filmtabletta

Világoskék színű, kapszula alakú, egyik oldalán fekete festékkel nyomtatott, „V 75” felirattal ellátott, másik oldalán felirat nélküli filmtabletta (12,7 mm × 6,8 mm, módosított tablettá alakú).

Kalydeco 150 mg filmtabletta

Világoskék színű, kapszula alakú, egyik oldalán fekete festékkel nyomtatott, „V 150” felirattal ellátott, másik oldalán felirat nélküli filmtabletta (16,5 mm × 8,4 mm, módosított tablettá alakú).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kalydeco tablettá javallatai:

- monoterápia formájában cysticus fibrosisban (CF) szenvedő 25 kg vagy nagyobb testtömegű felnőttek, serdülők, illetve 6 éves és ennél idősebb gyermekek kezelésére, akik *R117H CFTR* mutációval vagy a következő kapuzási (III. osztályú) mutációk egyikével rendelkeznek a cysticus fibrosis transzmembrán konduktanciaregulátor (*CFTR*)-génen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vagy *S549R* (lásd a 4.4 és 5.1 pont).
- A tezakaftor/ivakaftor tablettával végzett kombinációs kezelés részeként olyan cysticus fibrosisban (CF) szenvedő felnőttek, serdülők, valamint 6 éves és idősebb gyermekek kezelésére, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozzák, vagy akiknél *F508del*

mutáció heterozigóta formája mellett a *CFTR* gént érintő, következő mutációk egyike van jelen: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A →G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G →A, 3272-26A →G* és *3849+10kbC →T*.

- Az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettával végzett kombinációs kezelés részeként olyan cysticus fibrosisban (CF) szenvedő felnőttek, valamint 6 éves és idősebb serdülők és gyermekek kezelésére, akik legalább egy *F508del* mutációt hordoznak a *CFTR*-génen (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kalydeco-t kizárólag olyan orvosok írhatják fel, akik a cysticus fibrosis kezelésében jártasak. Ha a beteg genotípusa nem ismert, akkor a kezelés megkezdése előtt pontos és validált genotipizálási módszerrel igazolni kell a megadott mutációk egyikének jelenlétét a *CFTR*-génen (lásd 4.1 pont). A helyi klinikai ajánlásoknak megfelelően meg kell határozni az *R117H*-mutációval azonosított poli-T-variáns fázisát.

Adagolás

Felnőttek, serdülők, valamint 6 éves és idősebb gyermekek számára az adagolást az 1. táblázat szerint kell meghatározni.

1. táblázat: Adagolási ajánlások

	Reggel	Este
Ivakaftor monoterápiában		
6 éves és idősebb, 25 kg vagy nagyobb testtömeg	Egy 150 mg-os ivakaftor tablettá	Egy 150 mg-os ivakaftor tablettá
Ivakaftor tezakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt		
6 és 12 éves kor között, 30 kg alatti testtömeg	Egy 50 mg tezakaftor/75 mg ivakaftor tablettá	Egy 75 mg-os ivakaftor tablettá
6 és 12 éves kor között, 30 kg vagy nagyobb testtömeg	Egy 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor tablettá	Egy 150 mg-os ivakaftor tablettá
12 éves és idősebb	Egy 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor tablettá	Egy 150 mg-os ivakaftor tablettá
Ivakaftor ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt		
6 és 12 éves kor között, 30 kg alatti testtömeg	Két 37,5 mg ivakaftor/25 mg tezakaftor/50 mg elexakaftor tablettá	Egy 75 mg-os ivakaftor tablettá
6 és 12 éves kor között, 30 kg vagy nagyobb testtömeg	Két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tablettá	Egy 150 mg-os ivakaftor tablettá
12 éves és idősebb	Két, 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tablettá	Egy 150 mg-os ivakaftor tablettá

A reggeli és az esti adagot körülbelül 12 órás különbséggel, zsírtartalmú étellel kell bevenni (lásd: „Az alkalmazás módja”).

Kihagyott adag

Amennyiben 6 óra vagy kevesebb telt el a kihagyott reggeli adag vagy esti adag szokásos bevételi időpontjához képest, a betegnek azt kell tanácsolni, hogy mihamarabb vegye be az adagot, majd a szokásos előírt időpontban vegye be a következő adagot. Ha több mint 6 óra telt el a szokásos bevételi időpont óta, akkor azt kell tanácsolni a betegnek, hogy várja meg a következő adag esedékes időpontját.

A Kalydeco-t kombinációs kezelés részeként kapó betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy egyik gyógyszerből se vegyenek be egyszerre egy adagnál többet.

CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása

Közepesen erős vagy erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg – akár monoterápia formájában, akár tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként alkalmazva – az adagot csökkenteni kell (az ajánlott adagot lásd a 2. táblázatban). Az adagolási intervallumokat a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell módosítani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

2. táblázat: A közepesen erős vagy erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazásra vonatkozó adagolási ajánlások

	Közepesen erős CYP3A-inhibitorok	Erős CYP3A-inhibitorok
Ivakaftor monoterápiában		
6 éves és idősebb 25 kg vagy nagyobb testtömeg	Naponta egyszer egy 150 mg-os ivakaftor tabletta, reggel bevéve. Nincs esti adag.	Hetente kétszer egy 150 mg-os ivakaftor tabletta reggel bevéve, körülbelül 3-4 napos különbséggel. Nincs esti adag.
Ivakaftor tezakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt		
6 és 12 éves kor között, 30 kg alatti testtömeg	Minden reggel váltakozva: - egy 50 mg tezakaftor/75 mg ivakaftor tabletta az első napon - egy 75 mg-os ivakaftor tabletta a következő napon. Minden nap folytatni kell a tabletták váltakozó szedését. Nincs esti adag.	Hetente kétszer egy 50 mg tezakaftor/75 mg ivakaftor tabletta reggel bevéve, körülbelül 3-4 napos különbséggel. Nincs esti adag.
6 és 12 éves kor között, 30 kg vagy nagyobb testtömeg	Minden reggel váltakozva: - egy 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor tabletta naponta egyszer az első napon - egy 150 mg-os ivakaftor tabletta a következő napon. Minden nap folytatni kell a tabletták váltakozó szedését. Nincs esti adag.	Hetente kétszer egy 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor tabletta reggel bevéve, körülbelül 3-4 napos különbséggel. Nincs esti adag.
12 éves és idősebb	Minden reggel váltakozva: - egy 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor tabletta az első napon - egy 150 mg-os ivakaftor tabletta a következő napon Minden nap folytatni kell a tabletták váltakozó szedését. Nincs esti adag.	Hetente kétszer egy 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor tabletta reggel bevéve, körülbelül 3-4 napos különbséggel. Nincs esti adag.

	Közepesen erős CYP3A-inhibitorok	Erős CYP3A-inhibitorok
Ivakaftor ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt		
6 és 12 éves kor között, 30 kg alatti testtömeg	Minden reggel váltakozva: - két 37,5 mg ivakaftor/25 mg tezakaftor/50 mg elexakaftor tableta az első napon - egy 75 mg-os ivakaftor tableta a következő napon Minden nap folytatni kell a tabletták váltakozó szedését. Nincs esti adag.	Hetente kétszer két 37,5 mg ivakaftor/25 mg tezakaftor/50 mg elexakaftor tableta reggel bevéve, körülbelül 3-4 napos különbséggel. Nincs esti adag.
6 és 12 éves kor között, 30 kg vagy nagyobb testtömeg	Minden reggel váltakozva: - két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tableta az első napon - egy 150 mg-os ivakaftor tableta a következő napon Minden nap folytatni kell a tabletták váltakozó szedését. Nincs esti adag.	Hetente kétszer két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tableta reggel bevéve, körülbelül 3-4 napos különbséggel. Nincs esti adag.
12 éves és idősebb	Minden reggel váltakozva: - két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tableta az első napon - egy 150 mg-os ivakaftor tableta a következő napon Minden nap folytatni kell a tabletták váltakozó szedését. Nincs esti adag.	Hetente kétszer két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tableta reggel bevéve, körülbelül 3-4 napos különbséggel. Nincs esti adag.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Igen korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre ivakaftorral (monoterápiában vagy kombinációs kezelés részeként alkalmazva) kezelt idős betegek vonatkozó adatok. Ebben a betegcsoportban dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe-közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. Súlyos vesekárosodásban (a kreatinin-clearance legfeljebb 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél óvatosság ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő betegeknél nem szükséges az ivakaftor adagjának módosítása monoterápiában vagy kombinációs kezelés részeként történő alkalmazása esetén.

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő betegeknél a monoterápia formájában alkalmazott ivakaftor adagját naponta egyszer 150 mg-ra kell csökkenteni.

Súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél a monoterápia formájában alkalmazott ivakaftor adagját 150 mg-ra kell csökkenteni másnaponta vagy ritkábban adva.

Tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt, esti adagként történő alkalmazás esetén az adagolási rendre vonatkozó ajánlásokat lásd a 3. táblázatban.

3. táblázat: Adagolási ajánlások közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára

	Közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium)	Súlyos (Child–Pugh C stádium)
Ivakaftor monoterápiában		
6 éves és idősebb, 25 kg vagy nagyobb testtömeg	Naponta egyszer egy 150 mg-os ivakaftor tablettát reggel bevéve. Nincs esti adag.	Alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat. Alkalmazása esetén: egy 150 mg-os ivakaftor tablettát kell bevenni reggelként, másnaponta vagy ritkábban. Az adagolási intervallumot a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell módosítani. Nincs esti adag.
Ivakaftor tezakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt		
6 és 12 éves kor között, 30 kg alatti testtömeg	Egy 50 mg tezakaftor/75 mg ivakaftor tablettát naponta egyszer, reggel bevéve. Nincs esti adag.	Alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat. Alkalmazása esetén: egy 50 mg tezakaftor/75 mg ivakaftor tablettát kell bevenni reggelként, naponta egyszer vagy ritkábban. Az adagolási intervallumot a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell módosítani. Nincs esti adag.
6 és 12 éves kor között, 30 kg vagy nagyobb testtömeg	Egy 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor tablettát naponta egyszer, reggel bevéve. Nincs esti adag.	Alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat. Alkalmazása esetén: egy 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor tablettát kell bevenni reggelként, naponta egyszer vagy ritkábban. Az adagolási intervallumot a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell módosítani. Nincs esti adag.

	Közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium)	Súlyos (Child-Pugh C stádium)
12 éves és idősebb	Egy 100 mg tezakافتor/150 mg ivakaftor tabletta naponta egyszer, reggel bevéve. Nincs esti adag.	Alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat. Alkalmazása esetén: egy 100 mg tezakافتor/150 mg ivakaftor tablettát kell bevenni reggelenként, naponta egyszer vagy ritkábban. Az adagolási intervallumot a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell módosítani. Nincs esti adag.
Ivakaftor ivakaftor/tezakافتor/elexakaftor-kombinációval együtt		
6 és 12 éves kor között, 30 kg alatti testtömeg	Alkalmazása nem ajánlott. Kizárólag abban az esetben fontolható meg az alkalmazása, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van, és az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat. Alkalmazása esetén: minden nap váltakozva két 37,5 mg ivakaftor/25 mg tezakافتor/50 mg elexakaftor tabletta és egy 37,5 mg ivakaftor/25 mg tezakافتor/50 mg elexakaftor tabletta. Nincs esti adag.	Nem alkalmazható.
6 és 12 éves kor között, 30 kg vagy nagyobb testtömeg	Alkalmazása nem ajánlott. Kizárólag abban az esetben fontolható meg az alkalmazása, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van, és az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat. Alkalmazása esetén: minden nap váltakozva két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakافتor/100 mg elexakaftor tabletta és egy 75 mg ivakaftor/50 mg tezakافتor/100 mg elexakaftor tabletta. Nincs esti adag.	Nem alkalmazható.

	Közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium)	Súlyos (Child-Pugh C stádium)
12 éves és idősebb	<p>Alkalmazása nem ajánlott. Alkalmazása csak akkor megfontolandó, ha arra orvosi szempontból egyértelműen szükség van, és az előnyök várhatóan meghaladják a kockázatokat.*</p> <p>Alkalmazása esetén: két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tableta és egy 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tableta naponta váltakozva.</p> <p>Nincs esti adag.</p>	Nem alkalmazható.*

* Lásd 4.4 és 4.8 pont.

Gyermekek és serdülők

Az ivakaftor biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták 4 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében monoterápia formájában, sem 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében tezakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt alkalmazva, sem 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt alkalmazva. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A *CFTR*-génen *R117H*-mutációt hordozó, 6 évesnél fiatalabb betegek esetében korlátozott adatok állnak rendelkezésre. A 6 éves és ennél idősebb betegekkel kapcsolatosan rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A betegeket arra kell utasítani, hogy a tablettát egészben nyeljék le. A tablettákat lenyelés előtt nem szabad szétrágni, porrá törni vagy kettétörni, mert jelenleg nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek az egyéb alkalmazási módokat alátámasztanák.

Az ivakaftor tablettát zsírtartalmú étellel kell bevenni.

A grépfrútot tartalmazó ételek, illetve italok kerülendők a kezelés alatt (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az 1., 2., 5. és 6. vizsgálatokba (lásd 5.1 pont) csak olyan CF-os betegeket vontak be, akik a *CFTR*-gén legalább egyik allélján *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* kapuzási (III. osztályú), *G970R* vagy *R117H*-mutációval rendelkeztek.

Az 5. vizsgálatba négy, a *G970R*-mutációval rendelkező beteget vontak be. A négy beteg közül háromnál kevesebb mint 5 mmol/l volt a verejték klorid-tesztjében észlelt változás, és ez a csoport nem mutatott klinikailag jelentős javulást a FEV₁-értékben 8 heti kezelés után. A *CFTR*-génen a *G970R* mutációt hordozó betegeknél nem sikerült klinikai hatásosságot igazolni (lásd 5.1 pont).

A CF-ban szenvedő és a *CFTR*-génen az *F508del*-mutációra nézve homozigóta betegek bevonásával végzett II. fázisú vizsgálatból származó hatásossági eredmények több mint 16 hetes ivakaftor-kezelés során nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget a FEV₁-ben placebohoz képest (lásd 5.1 pont). Ezért az ivakaftor monoterápia formájában történő alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

A 6. vizsgálatban a kevésbé súlyos betegséggel társuló *R117H-7T*-mutációt hordozó betegeknél kevesebb bizonyítékot találtak az ivakaftor előnyös hatására (lásd 5.1 pont).

Az ivakaftor tezaftor/ivakaftor-kombinációs kezelés részeként nem rendelhető olyan CF-ban szenvedő betegek számára, akik az *F508del* mutáció heterozigóta formáját hordozzák, és olyan másik *CFTR* mutációval rendelkeznek, amely a 4.1 pontban nincs felsorolva.

Emelkedett transzaminázszintek és májkárosodás

Egy cirrhosisban és portális hypertenzióban szenvedő betegnél transzplantációhoz vezető májelégtelenségről számoltak be az ivakaftor és az ivakaftor/tezaftor/elexakaftor kombináció együttes alkalmazásakor. Eleve fennálló, előrehaladott májbetegségben (például cirrhosis, portális hypertensio) szenvedő betegeknél óvatosan alkalmazandó, és csak abban az esetben, ha a várt előnyök meghaladják a kockázatokat. Ilyen betegeknél történő alkalmazás esetén a kezelés megkezdése után a beteget szorosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

A transzaminázszintek (glutamát-piruvát transzamináz GPT [ALAT]) vagy glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT) [ASAT]) közepes fokú emelkedése gyakori a CF-ban szenvedő betegek esetében. Néhány betegnél, akik monoterápia formájában, illetve tezaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként ivakaftort kaptak, a transzaminázszintek megemelkedését figyelték meg. Az ivakaftort ivakaftor/tezaftor/elexakaftor kombinációs kezelés mellett szedő betegeknél ezek a transzaminázszint-emelkedések néha együtt jártak az összbilirubinszint egyidejű megemelkedésével. Ezért minden betegnél javasolt meghatározni a transzaminázszinteket (GPT [ALAT] és GOT [ASAT]), valamint az összbilirubinszintet az ivakaftor alkalmazásának megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, majd évente. Minden olyan betegnél, akinél előfordult már májbetegség vagy a transzaminázszintek emelkedése, megfontolandó a májfunkciós próbák gyakoribb ellenőrzése. A transzaminázszintek jelentős megemelkedése esetén (például olyan betegek, akiknél a GPT [ALAT] vagy a GOT [ASAT]-szint meghaladja a normálérték felső határának [upper limit of normal, ULN] ötszörösét vagy a GPT [ALAT]- vagy a GOT [ASAT]-szint meghaladja az ULN háromszorosát, emellett a bilirubinszint meghaladja az ULN kétszörösét) az adagolást meg kell szakítani, és a kóros eltérések rendeződéséig gyakran kell laborvizsgálatokat végezni. Az emelkedett transzaminázszintek rendeződése után mérlegelni kell a kezelés újrakezdésének előnyeit és kockázatait (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az ivakaftor alkalmazása – akár monoterápia formájában, akár tezaftor/ivakaftor kombinációs kezelés részeként – nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, kivéve, ha az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat (lásd 4.2 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek nem kezelhetők ivakaftor/tezaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként adott ivakaftorral (lásd 3. táblázat és 4.2 és 5.2 pont).

Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az ivakaftor alkalmazása ivakaftor/tezaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként nem javasolt. A kezelés csak akkor megfontolandó, ha orvosi szempontból egyértelműen szükséges, és az előnyök várhatóan

felülmúlják a kockázatokat. Ha mégis alkalmazzák, elővigyázatossággal, csökkentett adagban kell alkalmazni (lásd 2. táblázat és 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél óvatosság ajánlott az ivakaftor – akár monoterápia formájában, akár tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként történő – alkalmazása során (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szervtranszplantáción átesett betegek

Az ivakaftort sem monoterápia formájában, sem tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként adva nem vizsgálták olyan CF-os betegek esetében, akik szervtranszplantáción estek át. Ezért alkalmazása transzplantált betegek esetében nem javasolt. A ciklosporinnal vagy takrolimusszal mutatott interakciókat lásd a 4.5 pontban.

Bőrkiütések

Az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt adott ivakaftor-kezelés mellett a bőrkiütések gyakorisága nőknél nagyobb volt, mint férfiaknál, különösen a hormonális fogamzásgátlókat szedő nőknél. A bőrkiütések előfordulásánál nem zárható ki a hormonális fogamzásgátlók szerepe. Azoknál a hormonális fogamzásgátlót szedő betegeknél, akiknél bőrkiütés lép fel, meg kell fontolni az ivakaftorral kombinációban alkalmazott ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor és a hormonális fogamzásgátlók egyidejű adásának felfüggesztését. A bőrkiütések megszűnése után megfontolandó, hogy az ivakaftorral kombinációban alkalmazott ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor kezelés hormonális fogamzásgátlók nélküli újratezdése indokolt-e. Ha a bőrkiütés nem tér vissza, a hormonális fogamzásgátlók újratezdése is megfontolható (lásd 4.8 pont).

Kölcsönhatások gyógyszerekkel

CYP3A-induktorok

CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása esetén az ivakaftor-expozíció jelentősen csökken, az elexakaftor- és a tezakaftor-expozíció pedig várhatóan csökken, ami az ivakaftor hatásosságának csökkenését eredményezheti, ezért az ivakaftor (monoterápiaként, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként történő) együttes alkalmazása erős CYP3A-induktorokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

CYP3A-inhibitorok

Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg történő alkalmazás esetén az ivakaftor-, a tezakaftor- és az elexakaftor-expozíció megnövekszik. Az ivakaftor (monoterápiaként, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként) adagját módosítani kell, amennyiben erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 2. táblázat és 4.2 és 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők

A látást nem befolyásoló, nem congenitalis lencsehomályok/cataracta eseteiről számoltak be az ivakaftorral és ivakaftor tartalmú terápiákkal kezelt gyermekeknél. Bár néhány esetben egyéb kockázati tényezők is fennálltak (például kortikoszteroidok alkalmazása és sugárexpozíció), az ivakaftor-kezelésnek tulajdonítható potenciális kockázat nem zárható ki. Az ivakaftor alkalmazását akár monoterápiaként, akár tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként megkezdő gyermek betegek esetében a kezelés megkezdésekor szemészeti vizsgálat, majd szemészeti kontrollvizsgálatok végzése javasolt (lásd 5.3 pont).

Laktóztartalom

A Kalydeco laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az ivakaftor a CYP3A4 és a CYP3A5 szubsztrátja. A CYP3A-nak és a P-gp-nek gyenge inhibitora, a CYP2C9-nek pedig potenciális inhibitora. *In vitro* vizsgálatok igazolták, hogy az ivakaftor nem szubsztrátja a P-gp-transzportereknek.

Az ivakaftor farmakokinetikáját befolyásoló gyógyszerek

CYP3A-induktorok

Az ivakaftor és az erős CYP3A-induktor rifampicin együttes alkalmazásakor az ivakaftor-expozíció (AUC) 89%-kal csökkent, a hidroximetil-ivakaftor- (M1) expozíció pedig az ivakaftorénál kisebb mértékben csökkent. Az ivakaftor együttes alkalmazása (monoterápia formájában, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként) erős CYP3A-induktorokkal, például rifampicinnel, rifabutinnal, fenobarbitállal, karbamazepinnel, fenitoinnal, illetve közönséges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Az ivakaftor közepes vagy gyenge hatású CYP3A-induktorokkal együtt történő alkalmazásakor (monoterápia formájában, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként) nincs szükség dózismódosításra.

CYP3A-inhibitorok

Az ivakaftor szenzitív CYP3A-szubsztrát. Az erős CYP3A-inhibitor ketokonazollal együtt történő alkalmazása esetén az ivakaftor-expozíció (a görbe alatti terület [area under the curve, AUC] alapján mérve) 8,5-szeresére emelkedett, az M1-expozíció pedig az ivakaftorénál kisebb mértékben nőtt. Erős CYP3A-inhibitorokkal, például ketokonazollal, itraconazollal, pozakonazollal, vorikonazollal, telitromicinnel, illetve klaritromicinnel együtt történő alkalmazás esetén ajánlott a (monoterápia formájában, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként alkalmazott) ivakaftor dózisát csökkenteni (lásd 2. táblázat, valamint 4.2 és 4.4 pont).

A közepesen erős CYP3A-inhibitor flukonazollal egyidejű alkalmazása mellett az ivakaftor-expozíció háromszorosára emelkedett, az M1-expozíció pedig az ivakaftorénál kisebb mértékben emelkedett. Az egyidejűleg közepesen erős CYP3A-inhibitorokat, például flukonazolt, eritromicint vagy verapamilt szedő betegeknél a (monoterápia formájában, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként alkalmazott) ivakaftor dózisának csökkentése ajánlott (lásd 2. táblázat, valamint 4.2 és 4.4 pont).

Az ivakaftor alkalmazása idején a CYP3A-t közepes mértékben gátló egy vagy több összetevőt tartalmazó grépfrütlé fogyasztása fokozhatja az ivakaftor-expozíciót. A grépfrütöt tartalmazó ételek, illetve italok kerülendők az ivakaftorral (monoterápia formájában, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként) végzett kezelés alatt (lásd 4.2 pont).

Az ivakaftor és a transzporterek közötti interakció lehetősége

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy az ivakaftor nem szubsztrátja az OATP1B1-nek vagy OATP1B3-nak. Az ivakaftor és metabolitjai a BCRP szubsztrátjai *in vitro*. Nagy fokú intrinsic permeabilitása miatt, és mivel kicsi a valószínűsége annak, hogy változatlanul ürül ki, a BCRP-inhibitorok együttes alkalmazása várhatóan nem módosítja az ivakaftor és az M1-IVA expozíciót, ugyanakkor az M6-IVA expozícióban bekövetkezett bármilyen lehetséges változás várhatóan klinikailag nem releváns.

Ciprofloxacin

A ciprofloxacin és ivakaftor együttes alkalmazása nem befolyásolta az ivakaftor expozícióját. Az ivakaftor (monoterápia formájában, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként) ciprofloxaccinnal együtt történő alkalmazásakor nincs szükség dózismódosításra.

Az ivakaftor által befolyásolt gyógyszerek

Az ivakaftor alkalmazása megnövelheti olyan gyógyszerek szisztémás expozícióját, amelyek a CYP2C9 és/vagy a P-gp és/vagy a CYP3A szenzitív szubsztrátjai, ami fokozhatja, illetve megnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaik előfordulását.

CYP2C9-szubsztrátok

Az ivakaftor gátolhatja a CYP2C9-et. Ezért a warfarin (monoterápia formájában, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként alkalmazott) ivakaftorral történő együttadása alatt a nemzetközi normalizált arány (international normalized ratio, INR) értékének monitorozása javasolt. A glimepirid és a glipizid is azok közé az egyéb gyógyszerek közé tartozik, amelyeknek megnőhet az expozíciója, ezért ezek a gyógyszerek óvatosan alkalmazandók.

Digoxin és más P-gp-szubsztrátok

Egy szenzitív P-gp szubsztráttal, a digoxinnal együtt alkalmazva a digoxin-expozíció 1,3-szeresére emelkedett, ami megfelel a P-gp ivakaftor általi gyenge gátlásának. Az ivakaftor alkalmazása (monoterápia formájában, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként) növelheti a szenzitív P-gp-szubsztrát gyógyszerek szisztémás expozícióját, ami fokozhatja, illetve megnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaik előfordulását. Digoxinnal vagy egyéb szűk terápiás indexű P-gp-szubsztrátokkal, például ciklosporinnal, everolimusszal, sziirolimusszal vagy takrolimusszal történő együttadása esetén óvatosság és megfelelő monitorozás szükséges.

CYP3A-szubsztrátok

Egy szenzitív CYP3A-szubsztráttal, az (oralis) midazolámmal együtt alkalmazva a midazolám-expozíció 1,5-szeres emelkedést mutatott, ami összhangban van az ivakaftor által a CYP3A-ra kifejtett gyenge gátló hatással. A CYP3A-szubsztrátok, például a midazolám, alprazolám, diazepam vagy triazolám adagját nem szükséges módosítani az ivakaftorral együtt (monoterápia formájában vagy tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként) történő alkalmazásukkor.

Hormonális fogamzásgátlók

Az ivakaftort (monoterápia formájában, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként alkalmazva) vizsgálták egy ösztrogén/progeszteron tartalmú oralis fogamzásgátlóval együtt alkalmazva, melynek során nem

figyeltek meg az orális fogamzásgátló expozíciójára gyakorolt jelentős hatást. Ezért az orális fogamzásgátlók dózisát nem szükséges módosítani.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ivakaftor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az ivakaftor alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ivakaftor és/vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok az ivakaftor kiválasztódását igazolták a laktáló nőtény patkányok tejébe. Ezért az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az ivakaftor alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az ivakaftor termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre. Az ivakaftor patkányoknál nem befolyásolta a termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ivakaftor kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az ivakaftor szédülést okozhat (lásd 4.8 pont), ezért a szédülést tapasztaló betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek gépjárművet, és ne kezeljenek gépeket, amíg a tünetek alább nem hagynak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ivakaftorral kezelt 6 éves és idősebb betegek által leggyakrabban tapasztalt mellékhatások a következők voltak: fejfájás (23,9%), oropharyngeális fájdalom (22,0%), felső légúti fertőzés (22,0%), orrdugulás (20,2%), hasi fájdalom (15,6%), nasopharyngitis (14,7%), hasmenés (12,8%), szédülés (9,2%), bőrkiütés (12,8%), valamint baktériumok a köpetben (12,8%). A transzaminázszintek emelkedése az ivakaftorral kezelt betegek 12,8%-ánál fordult elő, szemben a placebóval kezelt betegek 11,5%-os arányával.

A 2 és 6 éves kor közötti betegeknél a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: orrdugulás (26,5%), felső légúti fertőzés (23,5%), a transzaminázszintek emelkedése (14,7%), bőrkiütés (11,8%) valamint baktériumok a köpetben (11,8%).

Az ivakaftorral kezelt betegeknél tapasztalt súlyos mellékhatások közé tartozott a hasi fájdalom és a transzaminázszintek megemelkedése (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat mutatja be azokat a mellékhatásokat, amelyeket az ivakaftor-monoterápia alkalmazása mellett figyeltek meg olyan klinikai vizsgálatok (placebokontrollos és nem kontrollált vizsgálatok) során, melyekben az ivakaftor-expozíció időtartama 16 hét és 144 hét között mozgott. Az ivakaftor kombinációs kezelés részeként, tezakaftor/ivakaftor és/vagy ivakaftor/tezakaftor/elexkaftor melletti alkalmazásokor megfigyelt további mellékhatások is szerepelnek a 4. táblázatban. A mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Felső légúti fertőzés	nagyon gyakori
	Nasopharyngitis	nagyon gyakori
	Influenza [†]	gyakori
	Rhinitis	gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoglykaemia [†]	gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	nagyon gyakori
	Szédülés	nagyon gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Fülfájás	gyakori
	Diszkomfortérzés a fülben	gyakori
	Tinnitus	gyakori
	Hyperaemiás dobhártya	gyakori
	Vestibularis zavar	gyakori
	Pangó váladék a fülben	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Oropharyngealis fájdalom	nagyon gyakori
	Orrdugulás	nagyon gyakori
	Kóros légzés [†]	gyakori
	Orrfolyás [†]	gyakori
	Pangó váladék az arcüregben	gyakori
	Pharyngealis hyperaemia	gyakori
	Sípoló légzés [†]	nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom	nagyon gyakori
	Hasmenés	nagyon gyakori
	Hányinger [*]	gyakori
	Gyomortáji fájdalom [†]	gyakori
	Flatulencia [†]	gyakori
	Hányinger [*]	gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Transzaminázszintek emelkedése	nagyon gyakori
	Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint [†]	gyakori
	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint [†]	gyakori
	Májkárosodás [^]	nem ismert
	Az összbilirubinszint megemelkedése [^]	nem ismert
	A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés
Acne [†]		gyakori
Pruritus [†]		gyakori

Szervrendszer	Mellékhatások	Gyakoriság
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Csomó az emlőben	gyakori
	Az emlő gyulladása	nem gyakori
	Gynaecomastia	nem gyakori
	Emlőbimbó rendellenesség	nem gyakori
	Az emlőbimbó fájdalma	nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Baktériumok a köpetben	nagyon gyakori
	Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben [†]	gyakori
	Emelkedett vérnyomás [†]	nem gyakori

* A tezakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt alkalmazott ivakaftorral végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatás és gyakoriság.

† Az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt alkalmazott ivakaftorral végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatás és gyakoriság.

^ A májkárosodást (a GPT [ALAT] és GOT [ASAT], valamint az összbilirubinszint megemelkedése) az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor kombinációval együtt alkalmazott ivakaftorral kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően jelentették. Az esetjelentések között szerepelt egy transzplantációhoz vezető májelégtelenség eleve fennálló cirrhosisban és portalis hipertenzióban szenvedő betegnél. A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A transzaminázszintek emelkedése

A monoterápia formájában alkalmazott ivakaftor 6 éves és idősebb betegek bevonásával végzett, 48 hétig tartó 1. és 2. placebokontrollos klinikai vizsgálata során az ULN nyolcszorosát, ötszörösét vagy háromszorosát meghaladó maximális transzaminázszintek (GPT [ALAT] vagy GOT [ASAT]) előfordulási gyakorisága az ivakaftorral kezelt betegeknél rendre 3,7%, 3,7% és 8,3%, míg placebóval kezelt betegeknél 1,0%, 1,9% és 8,7% volt. Két – egy placebóval kezelt és egy ivakaftorral kezelt – beteg végleg abbahagyta a kezelést emelkedett transzaminázszintek miatt, ami mindkettejükénél meghaladta az ULN nyolcszorosát. Az ivakaftorral kezelt betegek egyike sem tapasztalt az ULN 1,5-szeresét meghaladó összbilirubinszinttel társuló, az ULN háromszorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedést. Az ivakaftorral kezelt betegeknél az ULN legfeljebb ötszörösét elérő transzaminázszint-emelkedés a legtöbb esetben a kezelés megszakítása nélkül rendeződött. Az ivakaftor adagolását az ULN ötszörösét meghaladó transzaminázszintekkel rendelkező betegek többségénél megszakították. Az ivakaftor adagolását minden olyan esetben sikeresen újra lehetett kezdeni, amikor a gyógyszer adását emelkedett transzaminázszintek miatt megszakították, majd később újratezték (lásd 4.4 pont).

A tezakaftor/ivakaftor-kombináció placebokontrollos III. fázisú (legfeljebb 24 hétig tartó) vizsgálataiban az ULN nyolcszorosát, ötszörösét vagy háromszorosát meghaladó maximális transzamináz (GPT [ALAT] vagy GOT [ASAT]) szintek incidenciája sorrendben 0,2%, 1,0% és 3,4% volt a tezakaftor/ivakaftor-kombinációval, és sorrendben 0,4%, 1,0% és 3,4% a placebóval kezelt betegeknél. Emelkedett transzaminázszintek miatt az aktív kezelésben részesülők közül egy beteg (0,2%), a placebóval kezelték közül pedig 2 beteg (0,4%) hagyta abba végleg a kezelést. A tezakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelték közül egyetlen betegnél sem tapasztaltak az ULN háromszorosát meghaladó mértékű, az ULN kétszeresét meghaladó összbilirubinszinttel társuló transzaminázszint-emelkedést.

Az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombináció 24 hetes, placebokontrollos III. fázisú vizsgálata során a fenti incidenciák a következőképpen alakultak: sorrendben 1,5%, 2,5% és 7,9% az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval, és sorrendben 1,0%, 1,5% és 5,5% a placebóval kezelt betegeknél. A transzaminázszint-emelkedéssel járó mellékhatások incidenciája 10,9% volt az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt adott ivakaftorral, és 4,0% a placebóval kezelt betegeknél. A kezelés emelkedett transzaminázszintek miatti leállításának eseteiről számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütések

Az ivakaftor ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként történő alkalmazásakor bőrkiütéseket figyeltek meg, amelyek általában enyhe-közepes súlyosságúak voltak, és gyakrabban fordultak elő a kezelt nöbetegek körében (16,3%), valamint azoknál, akik hormonális fogamzásgátlókat szedtek (20,5%). Lásd 4.4 pont.

Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint

Az ivakaftor ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként történő alkalmazásakor a kreatin-foszfokináz-szint általában átmeneti és tünetekkel nem járó emelkedését figyeltek meg, amely nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Emelkedett vérnyomás

A kiindulási értékhez képest az átlagos szisztolés vérnyomásban 3,5 Hgmm-es, míg az átlagos diasztolés vérnyomásban 1,9 Hgmm-es emelkedést figyeltek meg azoknál a betegeknek, akik ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként kapták az ivakaftort.

Gyermekek és serdülők

A monoterápia formájában alkalmazott ivakaftor biztonságossági adatait 6 fő: 4 hónapos és < 6 hónapos közötti, 11 fő: 6 hónapos és < 12 hónapos közötti, 19 fő: 12 hónapos és < 24 hónapos közötti, 34 fő: 2 és < 6 éves közötti, 61 fő: 6 és < 12 éves közötti, valamint 94 fő: 12 és < 18 éves életkor közötti betegnek értékelték.

Az ivakaftor biztonságossági profilja (monoterápia formájában vagy kombinációs kezelés részeként alkalmazva) gyermekek és serdülők körében általában megegyezik, valamint a felnőtt betegeknek tapasztalattal is megegyezik.

A transzaminázszint (GPT [ALAT] vagy GOT [ASAT]) emelkedések 2., 5. és 6. vizsgálatban (6-< 12 éves betegek), valamint a 7. vizsgálatban (2-> 6 éves betegek) és a 8. vizsgálatban (6-24 hónapos betegek) megfigyelt incidenciáját az 5. táblázat ismerteti. A placebokontrollos vizsgálatokban a transzaminázszint-emelkedések incidenciája hasonló volt az ivakaftor (15,0%) és a placebo (14,6%) alkalmazása mellett. A májenzimsszint-emelkedések maximuma általában magasabb volt a gyermek- és serdülőkorú betegeknek, mint az idősebbeknek. Az adagolás megszakítása után az emelkedett májfunkciós értékek a maximális értékről az összes populációban visszatértek a kiindulási szintre, és az ivakaftor adagolását csaknem minden olyan esetben sikeresen újra lehetett kezdeni, amikor a gyógyszer adását emelkedett transzaminázszintek miatt megszakították, majd később újratezték (lásd 4.4 pont). Megfigyeltek olyan eseteket, amikor az ismételt májenzimsszint-emelkedést feltételezhetően az adagolás újraindítása váltotta ki. A 7. vizsgálatban egy betegnek végleg leállították az ivakaftor alkalmazását. A 8. vizsgálatban egy betegnek sem következett be összbilirubinszint-emelkedés, illetve a transzaminázszintek megemelkedése miatt egyetlen beteg sem hagyta abba az ivakaftor-kezelést egyik életkori kohorszban sem (a transzaminázszint-emelkedések kezelését illetően lásd a 4.4 pontot).

5. táblázat: Transzaminázszint-emelkedések monoterápia formájában ivakaftorral kezelt 4 hónapos-< 12 éves betegeknél

	n	Az ULN háromszorosát meghaladó emelkedést tapasztaló betegek %-os aránya	Az ULN ötszörösét meghaladó emelkedést tapasztaló betegek %-os aránya	Az ULN nyolcszorosát meghaladó emelkedést tapasztaló betegek %-os aránya
6-< 12 éves	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2-< 6 éves	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12-< 24 hónapos	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6-< 12 hónapos	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4-< 6 hónapos	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az ivakaftor túladagolására nincs specifikus antidotum. A túladagolás kezelése általános szupportív beavatkozásokból áll, melyekbe beletartozik a vitális funkciók ellenőrzése, a májfunkciós próbák elvégzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Légzőrendszerre ható egyéb készítmények, ATC kód: R07AX02

Hatásmechanizmus

Az ivakaftor potenciózza a CFTR proteint, vagyis az ivakaftor *in vitro* fokozza a CFTR-csatorna kapuzását, serkentve ezzel a klorid-transzportot olyan specifikus kapuzási mutációk fennállása esetén (felsorolásuk a 4.1 pontban található), amelyekben a normál CFTR-csatornához képest csökkent a csatorna nyitott állapotának előfordulási valószínűsége. Az ivakaftor az R117H-CFTR csatorna esetében – melynél a csatornanyitási valószínűség (kapuzás) és a csatornaáram amplitúdója (konduktancia) egyaránt csökkent – szintén fokozta a nyitott állapot előfordulási valószínűségét. A G970R-mutáció olyan hasítási („splicing”) defektust okoz, melynek eredményeként a CFTR protein kis mennyiségben vagy egyáltalán nem található meg a sejtfelszínen, ami magyarázhatja az 5. vizsgálatban az adott mutációt hordozó vizsgált személyeknél megfigyelt eredményeket (lásd: Farmakodinámiás hatások és Klinikai hatásosság és biztonságosság).

A CFTR mutáns formáit expresszáló, rágsálóktól származó membránfoltok felhasználásával végzett egyes ionszatornák patch clamp vizsgálataiban észlelt *in vitro* válaszok nem feltétlenül korrelálnak az *in vivo* farmakodinámiás válasszal (például a verejték kloridszintjével) vagy a klinikai előnnyel. A pontos mechanizmust, amely ebben a rendszerben a normál és néhány mutáns CFTR forma kapuzási aktivitásának potenciózásához vezet, nem sikerült teljesen tisztázni.

Farmakodinámiai hatások

Ivakaftor monoterápia formájában

A *CFTR*-gén egyik allélján *G551D*-mutációval rendelkező betegek bevonásával végzett 1. és 2. vizsgálat során az ivakaftor a verejték kloridkoncentrációjának gyors (15 nap), jelentős (a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a 24 hét során bekövetkezett átlagos változás -48 mmol/l [95%-os CI -51, -45], illetve -54 mmol/l [95%-os CI -62, -47]) és tartós (48 héten át fennálló) csökkenését eredményezte.

A *CFTR*-géneen egy non-*G551D* kapuzási mutációt hordozó betegek bevonásával végzett 5. vizsgálat 1. része során az ivakaftorral végzett kezelés gyors (15 nap) és jelentős, -49 mmol/l-es (95%-os CI -57, -41) átlagos változást idézett elő a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a 8 hetes kezelés során. Ugyanakkor a *G970R-CFTR* mutációval rendelkező betegeknél -6,25 (6,55) mmol/l volt az átlagos (SD) abszolút változás a verejték kloridszintjében a 8. héten. A vizsgálat 2. részében az 1. részhez hasonló eredményeket tapasztaltak. A 4. heti utánkövetési viziten (4 héttel az ivakaftor adagolásának befejezését követően) a verejték átlagos kloridértékei valamennyi csoportban a kezelés előtti szintek felé közelítettek.

A 6. vizsgálatban, amelyet olyan 6 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegek bevonásával végeztek, akik *R117H*-mutációt hordoztak a *CFTR*-géneen, a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a kezelés 24. hetére bekövetkezett átlagos változás tekintetében -24 mmol/l (95%-os CI -28, -20) volt a kezelések közötti különbség. Az életkor szerinti alcsoportokban végzett elemzések során a kezelések közötti különbség -21,87 mmol/l (95%-os CI: -26,46; -17,28) volt a 18 éves és ennél idősebb betegeknél, illetve -27,63 mmol/l (95%-os CI: -37,16; -18,10) a 6-11 éves betegek esetében. Ebbe a vizsgálatba két 12-17 éves beteget vontak be.

Ivakaftor a tezakaftor/ivakaftor kombinációs kezelés részeként

Az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegeknél a tezakaftor/ivakaftor kezeléssel kombinációban alkalmazott ivakaftor- és placebokezelés közötti különbség a verejték kloridtartalmában a kiindulási értékhez képest a 24. hét végéig bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében -10,1 mmol/l volt (95%-os CI: -11,4; -8,8).

Az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy másik, reziduális *CFTR* aktivitással járó mutációt hordozó betegeknél a verejték kloridtartalmában a kiindulási értékhez képest a 8. hét végéig bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében a tezakaftor/ivakaftor- és a placebokezelés között -9,5 mmol/l (95%-os CI: -11,7; -7,3), míg az ivakaftor- és a placebokezelés között -4,5 mmol/l (95%-os CI: -6,7; -2,3) volt a különbség.

Azoknál a 6 és 12 éves kor közötti betegeknél, akik az *F508del* mutáció homozigóta vagy heterozigóta formáját, valamint egy másik, reziduális *CFTR*-aktivitással járó mutációt hordoznak, a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest bekövetkezett, csoporton belüli átlagos abszolút változás -12,3 mmol/l (95%-os CI: -15,3; -9,3) volt a 8. héten a tezakaftor/ivakaftor-csoportban.

Ivakaftor ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt

Az egyik allélon *F508del* mutációt és a másik allélon egy, a *CFTR* fehérje termelődésének hiányát, vagy kloridtranszportra alkalmatlan, és az ivakaftorra és a tezakaftor/ivakaftor-kombinációra *in vitro* nem rezponzív *CFTR* fehérjét előreljelő mutációt (minimális funkciót biztosító mutáció) hordozó betegeknél az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor- és a placebokezelés közötti különbség a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 24. hétig bekövetkező átlagos abszolút változás tekintetében -41,8 mmol/l volt (95%-os CI: -44,4; -39,3; $P < 0,0001$).

A *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegeknél az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor- és a tezakaftor/ivakaftor-kezelés közötti különbség a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 4. hétig bekövetkező átlagos abszolút változás tekintetében -45,1 mmol/l volt (95%-os CI: -50,1; -40,1).

Az *F508del* mutáció heterozigóta formáját, valamint a második allélen kapuzási defektussal vagy reziduális CFTR-aktivitással rendelkező mutációt hordozó betegeknél az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kezelés és a kontrollcsoport (ivakaftor monoterápiában részesülő csoport és tezakaftor/ivakaftor-kezelésben részesülő csoport) közötti különbség a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 8. hétig bekövetkező átlagos abszolút változás tekintetében $-23,1$ mmol/l volt (95%-os CI: $-26,1$; $-20,1$).

6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb, az *F508del* mutáció homozigóta formáját vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimálisfunkció-mutációt hordozó betegeknél a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől ($n = 62$) a 24. hétig ($n = 60$) bekövetkezett átlagos abszolút változás $-60,9$ mmol/l volt (95%-os CI: $-63,7$; $-58,2$) *. A verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 12. hétig ($n = 59$) bekövetkezett átlagos abszolút változás $-58,6$ mmol/l volt (95%-os CI: $-61,1$; $-56,1$).

* Az elemzésekbe bevont résztvevők közül nem mindenkinél álltak rendelkezésre adatok az összes utánkövetési vizitre vonatkozóan, főleg a 16. hét után. A 24. héten a COVID-19-járvány akadályozta az adatgyűjtést. A 12. heti adatokat kevésbé befolyásolta a járvány.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ivakaftor monoterápia formájában

1. és 2. vizsgálat: G551D kapuzási mutációkat hordozó, CF-ban szenvedő betegek

Az ivakaftor hatásosságát két III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálat során értékelték CF-ban szenvedő, klinikailag stabil betegek esetében, akik a *CFTR*-gén legalább egyik alléljén *G551D*-mutációval rendelkeztek, és a FEV₁-értékük a várt értéknek legalább 40%-a volt.

A betegeket mindkét vizsgálatban 1:1 arányban randomizálták az előírt CF-terápia (például tobramicin, dornáz-alfa) mellett 150 mg ivakaftor vagy placebo 12 óránként, 48 héten át történő alkalmazására, zsirtartalmú étel fogyasztása közben bevéve. Hipertóniás nátrium-klorid inhalálása nem volt megengedett.

Az 1. vizsgálatban 161, 12 éves és idősebb beteget értékelték: 122 betegnél (75,8%) állt fenn *F508del*-mutáció a második allélen. A vizsgálat kezdetén a placebocsoport betegei bizonyos gyógyszereket nagyobb gyakorisággal alkalmaztak, mint az ivakaftor-csoportban. Ezen gyógyszerek közé tartozott a domáz-alfa (73,1%, illetve 65,1%), a szalbutamol (53,8%, illetve 42,2%), a tobramicin (44,9%, illetve 33,7%) és a szalmeterol/flutikazon (41,0%, illetve 27,7%). A vizsgálat kezdetén az átlagos várt FEV₁-érték 63,6% (tartomány: 31,6%–98,2%), az átlagos életkor pedig 26 év (tartomány: 12–53 év) volt.

A 2. vizsgálatban 52 beteget értékelték, akik a szűréskor 6 és 11 év között voltak. Az átlagos (SD) testtömeg 30,9 (8,63) kg volt, 42 betegnél (80,8%) volt *F508del*-mutáció a második allélen. A vizsgálat kezdetén az átlagos várt FEV₁-érték 84,2% (tartomány: 44,0%–133,8%), az átlagos életkor pedig 9 év volt (tartomány: 6–12 év). A placebocsoportban 8 beteg (30,8%), az ivakaftor-csoportban pedig 4 beteg (15,4%) rendelkezett a vizsgálat kezdetén a várt érték 70%-a alatti FEV₁-értékkel.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a várt FEV₁ százalékos értékében a 24 hetes kezelés során a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás volt.

Az ivakaftor és a placebo között a várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulási értékhez képest 24 hét alatt bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében a kezelési különbség (95%-os CI) 10,6 százalékpont (8,6; 12,6) volt az 1. vizsgálatban és 12,5 százalékpont (6,6; 18,3) a 2. vizsgálatban. Az ivakaftor és a placebo között a várt FEV₁ százalékos értékében 24 hét alatt a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos relatív változás tekintetében a kezelési különbség (95%-os CI) 17,1% (13,9; 20,2) volt az 1. vizsgálatban és 15,8% (8,4; 23,2) a 2. vizsgálatban. A FEV₁-ben (l) a 24 hét

során a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás az 1. vizsgálatban 0,37 l volt az ivakaftor-csoportban és 0,01 l a placebocsoportban, a 2. vizsgálatban pedig 0,30 l volt az ivakaftor-csoportban és 0,07 l a placebocsoportban. A FEV₁-ben bekövetkezett javulás mindkét vizsgálatban gyors kezdetű volt (15. nap), és 48 héten át fennmaradt.

Az 1. vizsgálatban a 12–17 éves betegeknel az ivakaftor és a placebo közötti kezelési különbség (95%-os CI) a várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulási értéktől a 24. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében 11,9 százalékpont volt (5,9; 17,9). A 2. vizsgálatban a vizsgálat kezdetén 90%-ot meghaladó várt FEV₁-értékkel rendelkező betegeknel az ivakaftor és a placebo közötti kezelési különbség (95%-os CI) a várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulási értéktől a 24. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében 6,9 százalékpont volt (–3,8; 17,6).

A klinikailag lényeges másodlagos végpontokra vonatkozó eredményeket a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat: Az ivakaftor hatása az 1. és 2. vizsgálat egyéb hatásossági végpontjaira

Végpont	1. vizsgálat		2. vizsgálat	
	Kezelési különbség ^a (95%-os CI)	P-érték	Kezelési különbség ^a (95%-os CI)	P-érték
A CFQ-R^b légzőrendszeri domén pontszámában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (pontok)^c				
A 24. hétig	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
A 48. hétig	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
A pulmonalis exacerbatio relatív kockázata				
A 24. hétig	0,40 ^c	0,0016	NA	NA
A 48. hétig	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
A testtömegben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (kg)				
A 24. héten	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
A 48. héten	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
A BMI-ben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (kg/m²)				
A 24. héten	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
A 48. héten	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
A z-pontszámokban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos változás (pontok)				
Az életkornak megfelelő testtömeg z-pontszámai a 48. héten ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
Az életkornak megfelelő BMI z-pontszáma a 48. héten ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

CI: konfidenciaintervallum; NA: az események alacsony előfordulási gyakorisága miatt nem elemezték

^a Kezelési különbség = az ivakaftor hatása – a placebo hatása

^b CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív) – CF-hoz kidolgozott betegség-specifikus, az egészséggel összefüggő életminőséget mérő kérdőív.

^c Az 1. vizsgálat adatai a felnőtteknek/serdülőknél szóló CFQ-R és a 12-13 éves gyermekeknek szóló CFQ-R kérdőívek adatainak összesítéséből származnak; a 2. vizsgálat adatai a 6-11 éves gyermekeknek szóló CFQ-R kérdőívekből származnak.

^d Relatív kockázat az első pulmonalis exacerbatióig eltelt idő tekintetében

^e 20 év alatti betegeknel [a Centers for Disease Control (CDC) növekedési diagramjai]

5. vizsgálat: non-G551D kapuzási mutációkat hordozó, CF-ban szenvedő betegeknél végzett vizsgálat

Az 5. vizsgálat a *CFTR*-génen *G970R* vagy non-*G551D* kapuzási mutációt (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* vagy *G1349D*) hordozó 6 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegek esetében az ivakaftor hatásosságának és biztonságosságának értékelése céljából végzett III. fázisú, kétrészes, randomizált, kettős-vak, placebokontrollos, keresztezett elrendezésű vizsgálat (1. rész) volt, amelyet egy 16 hetes, nyílt elrendezésű kiterjesztett szakasz (2. rész) követett.

Az 1. részben a betegeket 1:1 arányban randomizálták az előírt CF-terápia mellett 150 mg ivakaftor vagy placebo alkalmazására, amelyet 12 óránként, zsírtartalmú étellel kellett bevenni 8 héten át, majd egy 4-8 hetes kiürülési időszak után a második 8 hétre keresztezett elrendezésben történt a másik kezelés. Inhalációs hipertóniás só alkalmazása nem volt megengedett. A 2. részben az összes beteg ivakaftort kapott további 16 héten át, az 1 részben meghatározottak szerint. A folyamatos ivakaftor kezelés időtartama 24 hét volt a vizsgálat 1. részében a placebo/ivakaftor kezelési szekvenciájú csoportba randomizált betegek esetében, illetve 16 hét azon betegek esetében, akiket a vizsgálat 1. részében az ivakaftor/placebo kezelési szekvenciát követő csoportba randomizáltak.

Harminckilenc beteget (átlagos életkor: 23 év) vontak be, akiknek a kiindulási FEV₁-értékük elérte vagy meghaladta a várt FEV₁ 40%-át (átlagos FEV₁ a várt érték 78%-a [tartomány: 43-119%]). Közülük 62% (24/39) hordozta az *F508del-CFTR* mutációt a második allélen. Összesen 36 beteg folytatta a vizsgálat 2. részét (kezelési szekvenciánként 18 beteg).

Az 5. vizsgálat 1. részében az átlagos várt FEV₁ százalékos értéke a vizsgálat elkezdésekor 79,3% volt a placebóval kezelt betegeknél, míg az ivakaftorral kezelt betegeknél ez az érték 76,4% volt. A vizsgálat megkezdése utáni átlagos összesített érték 76,0%, illetve 83,7% volt. A várt FEV₁ százalékos értékében (elsődleges hatásossági végpont) a kiinduláshoz képest a 8. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás 7,5% volt az ivakaftor-szakaszban, és -3,2% a placeboszakaszban. Az ivakaftor és a placebo között megfigyelt kezelési különbség (95%-os CI) 10,7% (7,3; 14,1) volt ($P < 0,0001$).

A 7. táblázat mutatja be az ivakaftor hatását az 5. vizsgálat összesített populációjában (a másodlagos végpontokat, vagyis a BMI-ben a kezelés 8. hetére bekövetkezett abszolút változást, valamint a CFQ-R légzőrendszeri részterületének pontszámában a kezelés 8 hete során bekövetkezett abszolút változást), illetve egyedi mutációk szerint lebontva (abszolút változás a verejték kloridszintjében, valamint a várt FEV₁ százalékos értékében a 8. héten). Az ivakaftorra kapott klinikai (a várt FEV₁ százalékos értéke) és farmakodinámiás (a verejték kloridszintje) válaszok alapján a *G970R* mutációt hordozó betegek esetében nem sikerült hatásosságot igazolni.

7. táblázat: Az ivakaftornak az összesített populációban a hatásossági változókra, valamint a konkrét CFTR-mutációkra gyakorolt hatása

A várt FEV ₁ százalékos értékében bekövetkezett abszolút változás	BMI (kg/m ²)	A CFQ-R légzőrendszeri domén pontszáma (pontszám)
a 8. hétig	a 8. héten	a 8. hétig
Összes beteg (N = 39) Az eredmények az ivakaftorral vs. placebóval kezelt betegek kiindulási értékeihez képest bekövetkezett átlagos (95%-os CI) változást mutatják:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
A betegek mutációtípusok szerint csoportosítva (n) Az eredmények az ivakaftorral kezelt betegek kiindulási értékeihez képest a 8. hétre bekövetkezett átlagos változást (minimum, maximum) mutatják*:		
Mutáció (n)	A verejték kloridszintjében bekövetkezett abszolút változás (mmol/l)	A várt FEV ₁ százalékos értékében bekövetkezett abszolút változás (százalékpont)
	a 8. héten	a 8. héten
<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)

* Az egyedi mutációk kis száma miatt statisztikai próba nem történt.

† A *G551S*-mutációt hordozó egyetlen beteg eredményeit tükrözi a 8 hetes időpont adataival.

†† n = 3 a verejték kloridszintjében bekövetkezett abszolút változás esetében.

Hasítási („splicing”) defektust okoz, melynek eredményeként a CFTR protein kis mennyiségben vagy egyáltalán nem található meg a sejtfelszínen.

Az 5. vizsgálat 2. részében a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változás 16 hetes folyamatos ivakaftor-kezelést követően (a vizsgálat 1. részében az ivakaftor/placebo kezelési szekvenciát követő csoportba randomizált betegek esetében) 10,4% (13,2%) volt. Az utánkövetési viziten, 4 héttel az ivakaftor adagolásának befejezését követően a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változás a 2. rész 16. hetétől -5,9% (9,4%) volt. A vizsgálat 1. részében a placebo/ivakaftor kezelési szekvenciát követő csoportba randomizált betegek esetében további 3,3%-os (9,3%-os) átlagos (SD) változás következett be a várt FEV₁ százalékos értékében a további 16 hetes ivakaftor kezelés után. Az utánkövetési viziten, 4 héttel az ivakaftor adagolásának befejezését követően a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változás a 2. rész 16. hetétől -7,4% (5,5%) volt.

3. vizsgálat: a CFTR-géneen F508del-mutációval rendelkező CF-os betegek bevonásával végzett vizsgálat

A 3. vizsgálat (A része) egy 16 hetes, 4:1 arányú randomizációval végzett kettős-vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, II. fázisú vizsgálat volt, amelyet az ivakaftorral végeztek (12 óránként 150 mg) 140 olyan, CF-ban szenvedő, 12 éves és idősebb beteg bevonásával, akik a CFTR-géneen lévő *F508del*-mutációra nézve homozigóták voltak, és a várt FEV₁-értékük legalább 40% volt.

A várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulási értéktől a 16. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás (elsődleges hatásossági végpont) 1,5 százalékpont volt az ivakaftor-csoportban és -0,2 százalékpont a placebocsoportban. Az ivakaftor és a placebo közötti becsült kezelési különbség

1,7 százalékpont (95%-os CI: -0,6; 4,1) volt. Ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ($P = 0,15$).

4. vizsgálat: nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálat

A 4. vizsgálatban azokat a betegeket, akik az 1. és 2. vizsgálatokban a placebóval végzett kezelést fejezték be, átállították ivakaftorra, míg az ivakaftor-kezelésben részesülő betegek továbbra is az ivakaftort kapták legalább 96 héten át, vagyis az ivakaftorral végzett kezelés időtartama legalább 96 hét volt a placebo/ivakaftor-csoportban, és legalább 144 hét az ivakaftor/ivakaftor-csoportban.

Az 1. vizsgálatból 144 beteg került át a 4. vizsgálatba, 67 beteg a placebo/ivakaftor-csoportba, 77 beteg pedig az ivakaftor/ivakaftor-csoportba. A 2. vizsgálatból 48 beteg került át a 4. vizsgálatba, 22 beteg a placebo/ivakaftor-csoportba, 26 beteg pedig az ivakaftor/ivakaftor-csoportba.

A 8. táblázat mutatja be a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változás eredményeit mindkét betegcsoportban. A placebo/ivakaftor-csoport betegei esetében a várt FEV₁ kiindulási százalékos értéke megegyezik a 4. vizsgálatéval, míg az ivakaftor/ivakaftor-csoport betegei esetében a kiindulási érték megegyezik az 1. és 2. vizsgálatéval.

8. táblázat: Az ivakaftor hatása a várt FEV₁ százalékos értékére a 4. vizsgálatban

Eredeti vizsgálat és kezelési csoport	Az ivakaftor-kezelés időtartama (hetek)	A várt FEV ₁ százalékos értékében a vizsgálat megkezdéséhez képest bekövetkezett abszolút változás (százalékpont)	
		N	Átlag (SD)
1. vizsgálat			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8)†
	96	55	9,5 (11,2)
2. vizsgálat			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1)†
	96	21	10,5 (11,5)

* A kezelés vak, kontrollós, 48 hetes, III. fázisú vizsgálat során történt.

† A korábbi vizsgálat kiindulási értékéhez képest 48 heti placebokezelést követően bekövetkezett változás.

A 4. vizsgálat kiindulási értékéhez képest a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változást összehasonlítva megállapítható, hogy az ivakaftor/ivakaftor-csoport azon betegeinél ($n = 72$), akik az 1. vizsgálatból kerültek át, a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változás 0,0% (9,05) volt, míg az ivakaftor/ivakaftor-csoport ($n = 25$) azon betegeinél, akik a 2. vizsgálatból kerültek át, ez az érték 0,6% (9,1) volt. Ez azt mutatja, hogy az ivakaftor/ivakaftor-csoportban a 144. hétig fennmaradt a várt FEV₁ százalékos értékében az első vizsgálat 48. hetében (a 0. naptól a 48. hétig) észlelt javulás. A 4. vizsgálatban (a 48. héttől a 144. hétig) további javulás nem volt.

Azoknál a betegeknél, akik az 1. vizsgálat placebo/ivakaftor-csoportjában voltak, a pulmonalis exacerbatiók éves szintre vetített gyakorisága magasabb volt az első vizsgálatban, amikor a betegek placebót kaptak (1,34 esemény/év), mint az azt követő 4. vizsgálat során, amikor a betegek ivakaftorra kerültek át (0,48 esemény/év az 1. naptól a 48. hétig és 0,67 esemény/év a 48. héttől a 96. hétig). Azoknál a betegeknél, akik az 1. vizsgálat során az ivakaftor/ivakaftor-csoportban voltak, a pulmonalis exacerbatiók éves szintre vetített gyakorisága 0,57 esemény/év volt az 1. naptól a 48. hétig, amikor a betegek ivakaftort kaptak. Amikor átkerültek a 4. vizsgálatba, akkor a pulmonalis exacerbatiók éves szintre vetített gyakorisága 0,91 esemény/év volt az 1. naptól a 48. hétig, és 0,77 esemény/év a 48. héttől a 96. hétig.

Azoknál a betegeknel, akik a 2. vizsgálatból kerültek át, az események száma összességében alacsony volt.

6. vizsgálat: A CFTR-géneen R117H-mutációt hordozó, CF-os betegek bevonásával

A 6. vizsgálat során 69 olyan beteget értékelték, akik 6 évesek vagy idősebbek voltak; közülük 53 (76,8%) beteg hordozott *F508del*-mutációt a második allélen. Az igazolt *R117H* poli-T variáns 38 betegnél az *5T*, 16 betegnél pedig a *7T* volt. A kiinduláskor az átlagos várt FEV₁ 73% (tartomány 32,5–105,5%), az átlagos életkor pedig 31 év (tartomány 6-68 év) volt. A várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulástól a 24. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás (elsődleges hatásossági végpont) 2,57 százalékpont volt az ivakaftor-csoportban, és 0,46 százalékpont a placebo-csoportban. Az ivakaftor- és a placebo-kezelés közötti becslült különbség 2,1 százalékpont volt (95%-os CI: -1,1; 5,4).

A 18 éves és idősebb betegeknel végeztek egy előre tervezett alcsoport-elemzést (26 beteg kapott placebót, és 24 beteg ivakaftort). Az ivakaftorral végzett kezelés az ivakaftor-csoportban 4,5 százalékpontos átlagos abszolút változást eredményezett a 24. hétre a várt FEV₁ százalékos értékében, míg a placebo-csoportban ez az érték -0,46 százalékpont volt. Az ivakaftor és a placebo közötti becslült kezelési különbség 5 százalékpont volt (95%-os CI: 1,1; 8,8).

Az igazolt *R117H-5T* genetikai variánst hordozó betegek alcsoportjának elemzése során a várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulástól a 24. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében az ivakaftor és a placebo közötti különbség 5,3% (95%-os CI: 1,3; 9,3) volt. Igazolt *R117H-7T* genetikai variánst hordozó betegeknel az ivakaftor- és a placebo-kezelés közötti különbség 0,2% volt (95%-os CI: -8,1; 8,5).

A másodlagos hatásossági mutatók esetében nem volt megfigyelhető különbség az ivakaftor és a placebo-kezelés között a BMI kiindulási értékében a 24. hétig vagy az első pulmonalis exacerbatio jelentkezéséig eltelt időben bekövetkezett abszolút változás tekintetében. Különbség volt megfigyelhető a kezeléseik között a CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában a 24. hétig bekövetkezett abszolút változás tekintetében (az ivakaftor- és a placebo-kezelés közötti különbség 8,4 [95%-os CI: 2,2; 14,6] pont volt), valamint a verejték kloridszintjének kiindulási értékében bekövetkezett átlagos változás tekintetében (lásd: Farmakodinámiás hatások).

Ivakaftor a tezaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezaftor/elexakaftor kombinációs kezelés részeként

A tezaftor/ivakaftor kombinációs kezelés részeként alkalmazott ivakaftor hatásosságát és biztonságosságát CF-ban szenvedő, 12 éves és idősebb betegeknel két klinikai vizsgálatban értékelték: egy 24 hetes, randomizált, kettős-vak, placebokontrollos, 504, az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó beteg bevonásával végzett vizsgálatban, és egy randomizált, kettős-vak, placebokontrollos és ivakaftor-kontrollos, 2 szakaszos, 3 kezelést alkalmazó, 8 hetes, keresztzett elrendezésű, 244, az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy másik, reziduális CFTR aktivitással járó mutációt hordozó betegek bevonásával végzett vizsgálatban. A kombinációs kezelés hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát ugyancsak értékelték mindkét betegpopulációban egy 96 hetes, nyílt elrendezésű, gyógyszer váltással végzett („rollover”), hosszú távú kiterjesztett vizsgálatban. A további adatokat illetően lásd a tezaftor/ivakaftor Alkalmazási előírását.

Az ivakaftor/tezaftor/elexakaftor-kombinációval együtt adott ivakaftor hatásosságát és biztonságosságát 12 éves és idősebb betegeknel három III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos (a betegek az *F508del* mutáció heterozigóta formáját, valamint a második allélen egy minimális funkciót biztosító mutációt hordoztak, n = 403) és egy aktív kontrollos (a betegek az *F508del* mutáció homozigóta formáját [n = 107] vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját, valamint a második allélen kapuzási defektussal vagy reziduális CFTR-aktivitással rendelkező mutációt [n = 258] hordoztak) vizsgálatban igazolták, melyek időtartama sorrendben 24, 4 és 8 hét volt. A betegek mindegyik vizsgálatból beléphetek nyílt elrendezésű, gyógyszer váltással végzett

(„rollover”) 96 hetes vizsgálatokba. A további adatokat illetően lásd az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor Alkalmazási előírását.

Gyermekek és serdülők

Ivakaftor tezakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt alkalmazva

A hatásosságot és a biztonságosságot 6 és 12 éves kor közötti betegeknél (átlagéletkor: 8,6 év) egy 8 hetes, kettős vak, III. fázisú vizsgálatban értékelték 67 beteg bevonásával, akiket 4:1 arányban randomizáltak vagy tezakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt adott ivakaftor alkalmazására, vagy egy maszkolt csoportba. Negyvenkét beteg az *F508del* mutáció homozigóta formáját (F/F), 12 beteg pedig az *F508del* mutáció heterozigóta formáját, valamint egy másik, reziduális CFTR-aktivitással járó mutációt (F/RF) hordozott. A betegek beléphettek egy 96 hetes, nyílt elrendezésű, gyógyszerelváltással végzett („rollover”) vizsgálatba. A további adatokat illetően lásd a tezakaftor/ivakaftor Alkalmazási előírását.

Ivakaftor ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt alkalmazva

Egy 24 hetes, nyílt elrendezésű vizsgálatban, 66 beteg bevonásával értékelték a farmakokinetikát, a hatásosságot és a biztonságosságot olyan 6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb betegeknél (átlagéletkor a vizsgálat megkezdésekor: 9,3 év), akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját vagy az *F508del* mutáció heterozigóta formáját és egy minimálisfunkció-mutációt hordoztak. A további adatokat illetően lásd az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor alkalmazási előírását.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Kalydeco vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően cysticus fibrosisban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ivakaftor farmakokinetikája egészséges felnőtt önkénteseknél és CF-ban szenvedő betegek esetén hasonló.

Egészséges önkénteseknél a 150 mg-os egyszeri adag étkezés utáni *per os* beadása után az átlagérték (\pm SD) 10 600 (5260) ng \times óra/ml volt az AUC, és 768 (233) ng/ml a C_{max} esetében. Az ivakaftor 12 óránkénti adagolás után a 3-5. napra érte el a dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációját, 2,2-től 2,9-ig terjedő akkumulációs ráta mellett.

Felszívódás

Az ivakaftor ismételt orális dózisainak beadása után az ivakaftor-expozíció a 12 óránként 25 mg-tól a 12 óránként 450 mg-ig terjedő tartományban általában a dózissal párhuzamosan emelkedett. Zsirtartalmú étellel együtt adva az ivakaftor-expozíció körülbelül 2,5–4-szeresére emelkedett. Amikor tezakaftorral és elexakaftorral kombinációban alkalmazták, az ivakaftor AUC-értékében bekövetkezett növekedés hasonló mértékű volt (sorrendben körülbelül háromszoros, illetve négyszeres). Ezért a monoterápia formájában, illetve tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként alkalmazott ivakaftort zsirtartalmú étellel kell beadni. A medián t_{max} étkezés utáni állapotban körülbelül 4,0 óra (tartomány: 3,0; 6,0 óra).

Egészséges felnőtt vizsgálati személyeknél zsirtartalmú étellel együtt adva az ivakaftor granulátum (2×75 mg-os tasak) hasonló biohasznosulású volt, mint a 150 mg-os tableta. A granulátum tablettához viszonyított, legkisebb négyzetek elvén meghatározott mértani átlaga (90%-os CI) 0,951 (0,839; 1,08) volt az $AUC_{0-\infty}$ tekintetében, míg 0,918 (0,750; 1,12) a C_{max} tekintetében. Az étel ivakaftor felszívódására gyakorolt hatása mindkét gyógyszerforma esetében – tableta és granulátum – hasonló.

Eloszlás

Az ivakaftor körülbelül 99%-a plazmafehérjékhez kötött, főként alfa-1-savanyú glikoproteinhez és albuminhoz. Az ivakaftor nem kötődik a humán vörösvértestekhez. Egészséges önkénteseknél 150 mg ivakaftor 12 óránként, 7 napon át, étkezés utáni állapotban végzett orális adagolása után az átlagos látszólagos eloszlási térfogat (\pm SD) 353 (122) l volt.

Biotranszformáció

Az ivakaftor emberben nagy mértékben metabolizálódik. *In vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy az ivakaftort elsősorban a CYP3A metabolizálja. Emberben az ivakaftor két fő metabolitja az M1 és M6. Az M1 az ivakaftor potenciáljának körülbelül egyhatodával rendelkezik, és farmakológiailag aktívnak tekinthető. Az M6 az ivakaftor hatóerejének kevesebb mint ötvenedével rendelkezik, és farmakológiailag nem tekinthető aktívnak.

A CYP3A4*22 heterozigóta genotípus hatása az ivakaftor-, tezakaftor- és elexakaftor-expozícióra megegyezik egy gyenge CYP3A4-inhibitor együttdadásának hatásával, ami klinikailag nem releváns. Az ivakaftor, a tezakaftor, vagy az elexakaftor dózisének módosítása nem szükséges. CYP3A4*22 homozigóta genotípusú betegeknél a hatás várhatóan erősebb, ugyanakkor ezeknél a betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél orális alkalmazás után az ivakaftor nagyrészt (87,8%) a székleten keresztül ürült, metabolikus átalakulást követően. Az M1 és M6 fő metabolitok az eliminált összdózis körülbelül 65%-át tették ki, 22%-ot az M1 és 43%-ot az M6. Az ivakaftor változatlan formában, vizelettel történő ürülése elhanyagolható volt. A látszólagos terminális felezési idő egyszeri adag étkezés utáni állapotban történt bevétele után körülbelül 12 óra volt. Az ivakaftor látszólagos clearance-e (CL/F) hasonló volt az egészséges önkéntesek és a CF-ban szenvedő betegek esetében. A CL/F átlaga (\pm SD) egészséges önkénteseknél 17,3 (8,4) l/óra volt a 150 mg-os egyszeri dózis esetében.

Linearitás/nem-linearitás

Az ivakaftor farmakokinetikája általában lineáris összefüggést mutat az idővel, illetve a 25–250 mg-os tartományban a dózissal.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium, 7-9-es pontszám) szenvedő felnőtt betegeknél az ivakaftor 150 mg-os egyszeri adagjának alkalmazása után hasonló volt az ivakaftor C_{max} -értéke (átlag [\pm SD]: 735 [331] ng/ml), de körülbelül kétszeres emelkedés volt tapasztalható az ivakaftor $AUC_{0-\infty}$ -értékében (átlag [\pm SD]: 16 800 [6140] ng \times óra/ml) a hasonló demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges személyekhez képest. Az ivakaftor egyensúlyi expozíciójának előrejelzése céljából végzett szimulációk azt mutatták, hogy a 12 óránként 150 mg-os adagolás naponta egyszer 150 mg-ra történő csökkentésével a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtteknél hasonlóak lennének az egyensúlyi C_{min} -értékek, mint a májkárosodásban nem szenvedő felnőtteknél 12 óránként 150 mg-os adaggal elért értékek.

Ivakaftor és tezakaftor ismételt adagjainak 10 napos alkalmazását követően a közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh „B” stádium, 7–9-es pontszám) szenvedő egyéneknek az ivakaftor AUC -értékében 50%-os, míg a tezakaftor AUC -értékében körülbelül 36%-os, C_{max} -értékében pedig 10%-os növekedés következett be.

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh „B” stádium, 7–9-es pontszám) szenvedő egyéneknél az ivakaftor AUC-értéke körülbelül 50%-kal emelkedett mind a tezakaftor és ivakaftor, mind az ivakaftor, tezakaftor és elexakaftor adagjainak 10 napon át történt ismételt alkalmazását követően.

A súlyos májkárosodás (Child–Pugh C stádium, 10–15-ös pontszám) hatását a – monoterápia formájában vagy tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként alkalmazott – ivakaftor farmakokinetikájára nem vizsgálták. Az expozíció fokozódásának nagyságrendje ezeknél a betegeknél nem ismert, de várhatóan nagyobb mértékű annál, mint amit a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél megfigyeltek.

A megfelelő alkalmazással és dózismódosítással kapcsolatos útmutatót lásd a 4.2 pontban szereplő 3. táblázatban.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat az ivakaftorral sem monoterápiában, sem tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor mellett, kombinációs kezelés részeként alkalmazva. Egy ivakaftor-monoterápiával végzett humán farmakokinetikai vizsgálatban az ivakaftor és metabolitjai minimális mértékben ürültek a vizelettel (a teljes radioaktivitásnak mindössze 6,6%-át nyerték vissza a vizeletből). Az ivakaftor elhanyagolható mértékben ürült a vizelettel az anyavegyület változatlan formájában (500 mg-os egyszeri orális dózis beadását követően kevesebb mint 0,01%).

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott a dózis módosítása. Az ivakaftor súlyos vesekárosodásban (a kreatinin-clearance legfeljebb 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél – akár monoterápia formájában, akár tezakaftorral vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt– történő alkalmazásakor óvatosság ajánlott (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rassz

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a fehér bőrű (n = 379) és a nem fehér bőrű (n = 29) betegeknél a rassznak nem volt klinikailag számottevő hatása az ivakaftor farmakokinetikájára.

Nem

Az ivakaftor farmakokinetikai paraméterei – akár monoterápia formájában, akár tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt alkalmazva – férfiaknál és nőknél hasonlóak.

Idősek

A monoterápia formájában alkalmazott vagy az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor kombinációval együtt adott ivakaftorral végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb beteget ahhoz, hogy meg lehessen határozni, hasonlóak-e a farmakokinetikai paramétereik a fiatalabb felnőttekéhez, vagy sem.

Idős betegeknél (65–72 év) a tezakaftorral kombinációban alkalmazott ivakaftor farmakokinetikai paraméterei hasonlóak a fiatalabb felnőtteknél tapasztaltakhoz.

Gyermekek és serdülők

A 9. táblázat mutatja be korcsoportonként a II. és III. fázisú vizsgálatok során megfigyelt ivakaftor-koncentrációk alapján, populációs farmakokinetikai elemzéssel meghatározott várt ivakaftor-expozíciót.

9. táblázat: Átlagos (SD) ivakaftor-expozíció korcsoportonként

Korcsoport	Adag	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng×h/ml)
6 hónapos kortól < 12 hónapos korig (5–< 7 kg)*	25 mg 12 óránként	336	5410
6 hónapos kortól < 12 hónapos korig (7–< 14 kg)	50 mg 12 óránként	508 (252)	9140 (4200)
12 hónapos kortól < 24 hónapos korig (7–< 14 kg)	50 mg 12 óránként	440 (212)	9050 (3050)
12 hónapos kortól < 24 hónapos korig (≥ 14–< 25 kg)	75 mg 12 óránként	451 (125)	9600 (1800)
2-től 5 éves korig (< 14 kg)	50 mg 12 óránként	577 (317)	10 500 (4260)
2-től 5 éves korig (≥ 14–< 25 kg)	75 mg 12 óránként	629 (296)	11 300 (3820)
6-től 11 éves korig [†] (≥ 14–< 25 kg)	75 mg 12 óránként	641 (329)	10 760 (4470)
6-től 11 éves korig [†] (≥ 25 kg)	150 mg 12 óránként	958 (546)	15 300 (7340)
12-től 17 éves korig	150 mg 12 óránként	564 (242)	9240 (3420)
Felnőttek (≥ 18 évesek)	150 mg 12 óránként	701 (317)	10 700 (4100)

* Egyetlen betegről származó adatokon alapuló értékek; standard deviációt nem jelentettek.

[†] A 6–11 éves korcsoportban bemutatott expozíciók az adott korcsoportra vonatkozóan kapott adatok felhasználásával kidolgozott populációs farmakokinetikai modellből származó szimulációk alapján előrejelzett értékek.

A tezakaftorral és tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt alkalmazott ivakaftor expozícióját a 10. táblázat mutatja be.

10. táblázat: Átlagos (SD) ivakaftor-expozíció kombinációban történő alkalmazáskor

Korcsoport	Adag	Ivackftor átlagos (SD) AUC _{0-12h,ss} (ng* h/ml)
Gyermekek (6 éves és 12 évesnél fiatalabb kor közöttiek; < 30 kg) n = 71	50 mg tezakaftor naponta egyszer/ 75 mg ivakaftor 12 óránként	7100 (1950)
Gyermekek (6 éves és 12 évesnél fiatalabb kor közöttiek; ≥ 30 kg) n = 51	100 mg tezakaftor naponta egyszer/ 150 mg ivakaftor 12 óránként	11800 (3890)
Serdülőkorú betegek (12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közöttiek) n = 97	100 mg tezakaftor naponta egyszer/ 150 mg ivakaftor 12 óránként	11400 (5500)
Felnőtt betegek (18 évesek és idősebbek) n = 389		11400 (4140)
Gyermekek (6 éves és 12 évesnél fiatalabb kor közöttiek; < 30 kg) n = 36	100 mg elexakaftor naponta egyszer/ 50 mg tezakaftor naponta egyszer/ 75 mg ivakaftor 12 óránként	9780 (4500)

Korcsoport	Adag	Ivackftor átlagos (SD) AUC _{0-12h,SS} (ng [*] h/ml)
Gyermekek (6 éves és 12 évesnél fiatalabb kor közöttiek; ≥ 30 kg) n = 30	200 mg elexakaftor naponta egyszer/ 100 mg tezakaftor naponta egyszer/ 150 mg ivakaftor 12 óránként	17500 (4970)
Serdülőkorú betegek (12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közöttiek) n = 69		10600 (3350)
Felnőtt betegek (18 évesek és idősebbek) n = 186		12100 (4170)

*A ≥ 30 kg és < 40 kg közötti testtömeg-tartományban előrejelzett expozíciók populációs farmakokinetikai modellből származnak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Terhesség és termékenység

Az ivakaftor alkalmazása az ondóhólyag tömegének kismértékű csökkenésével, továbbá ivakaftorral kezelt hímekkel párosodott nőstényeknél az összesített fertilitási index és a vemhességek számának csökkenésével, ivakaftorral kezelt nőstényeknél pedig a corpus luteumok és az implantációs helyek számának jelentős csökkenésével járt, melynek következtében csökkent az egy alomból született utódok átlagos száma, valamint az egy alomból született életképes embriók átlagos száma. A termékenységgel kapcsolatosan észlelt eltérések esetében az a koncentráció, amely mellett nem figyeltek meg ártalmas hatásokat (No-Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL) az ivakaftor-monoterápia ajánlott maximális humán adagjának (maximum recommended human dose, MRHD) alkalmazása mellett felnőtt embernél az ivakaftor és metabolitjai tekintetében létrejövő szisztémás expozíció körülbelül négyszeresének megfelelő expozíciós szintet eredményez. Vemhes patkányoknál és nyulaknál az ivakaftor placentán történő átjutását figyelték meg.

Peri- és posztnatális fejlődés

Az ivakaftor a túlélés és a laktációs mutatók csökkenését idézte elő, továbbá a kölykök testtömegének csökkenését okozta. Az utódok életképessége és növekedése tekintetében a NOAEL az ivakaftor-monoterápia MRHD-jának alkalmazása mellett felnőtt emberben az ivakaftor és metabolitjai esetén létrejövő szisztémás expozíció kb. háromszorosának megfelelő expozíciós szintet eredményez.

Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

Cataracta előfordulását figyelték meg olyan fiatal patkányoknál, amelyeknél a 7. postnatalis naptól a 35. postnatalis napig alkalmaztak olyan dózisokat, amelyek az ivakaftor-monoterápia alkalmazása mellett az ivakaftor és metabolitjai szisztémás expozíciója alapján az MRHD 0,22-szeresének megfelelő ivakaftor expozíciós szinteket eredményeznek. Nem figyelték meg a jelenséget a 7. és 17. gesztációs nap között ivakaftorral kezelt anyaállatoktól származó patkánymagzatoknál, a 20. postnatalis napig tej fogyasztása útján expozíciót elszenvedő patkánykölykök esetében, 7 hetes patkányoknál, valamint ivakaftorral kezelt 3,5-5 hónapos kutyakölyköknél sem. E megfigyelés jelentősége emberek esetében nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Hipromellóz-acetát szukcinát
Kroszkarmellóz-nátrium
Nátrium-lauril-szulfát (E487)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

A tablettá filmbevonata

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Makrogol (PEG 3350)
Talkum
Indigókármin alumínium lakk (E132)
Karnauba viasz

Jelölőfesték

Sellak
Fekete vas-oxid (E172)
Propilén-glikol (E1520)
Koncentrált ammóniaoldat

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Termoform (poli-klór-trifluor-etilén [PTCFE]/fólia) buboréksomagolás vagy polipropilén gyermekbiztos zárással ellátott, fóliával bélelt, indukciós hegesztéssel lezárt és molekulaszűrő páramentesítővel ellátott nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály.

Kalydeco 75 mg filmtabletta

Az alábbi kiszerelések kaphatók:

- 28 db filmtablettát tartalmazó kártya formájú buboréksomagolás

Kalydeco 150 mg filmtabletta

Az alábbi kiszerelések kaphatók:

- 28 db filmtablettát tartalmazó kártya formájú buboréksomagolás
- 56 db filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás
- 56 db filmtablettát tartalmazó tartály

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. július 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. április 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 25 mg granulátum tasakban
Kalydeco 50 mg granulátum tasakban
Kalydeco 75 mg granulátum tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Kalydeco 25 mg granulátum tasakban

25 mg ivakaftort (ivacaftorum) tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyag

36,6 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tasakonként.

Kalydeco 50 mg granulátum tasakban

50 mg ivakaftort (ivacaftorum) tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyag

73,2 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tasakonként.

Kalydeco 75 mg granulátum tasakban

75 mg ivakaftort (ivacaftorum) tartalmaz tasakonként.

Ismert hatású segédanyag

109,8 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tasakonként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum tasakban

Fehér–törtfehér színű, körülbelül 2 mm átmérőjű granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kalydeco granulátum cysticus fibrosisban (CF) szenvedő, 5 kg és < 25 kg közötti testtömegű, legalább 4 hónapos csecsemők, kisgyermek és gyermekek kezelésére javallott, akik *R117H CFTR* mutációval vagy a következő kapuzási (III. osztályú) mutációk egyikével rendelkeznek a *CFTR*-génen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vagy *S549R* (lásd a 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kalydeco-t kizárólag olyan orvosok írhatják fel, akik a cysticus fibrosis kezelésében jártasak. Ha a beteg genotípusa nem ismert, akkor a kezelés megkezdése előtt pontos és validált genotipizálási módszerrel igazolni kell a megadott mutációk egyikének jelenlétét a *CFTR*-gén legalább egyik alléljén (lásd 4.1 pont). A helyi klinikai ajánlásoknak megfelelően meg kell határozni az *R117H*-mutációval azonosított poli-T-variáns fázisát.

Adagolás

Legalább 4 hónapos vagy ennél idősebb csecsemők, kisgyermek, gyermekek, serdülők és felnőttek esetében az 1. táblázatban szereplő adagolást kell alkalmazni.

1. táblázat: A 6 hónapos és idősebb betegek számára ajánlott adagolás

Életkor	Testtömeg	Dózis	Napi összdózis
4 és 6 hónapos kor között	≥ 5 kg	25 mg granulátum 12 óránként szájon át, zsírtartalmú étellel együtt bevéve	50 mg
6 hónapos és idősebb	≥ 5–< 7 kg	25 mg granulátum 12 óránként szájon át, zsírtartalmú étellel együtt bevéve	50 mg
	≥ 7–< 14 kg	50 mg granulátum 12 óránként szájon át, zsírtartalmú étellel együtt bevéve	100 mg
	≥ 14–< 25 kg	75 mg granulátum 12 óránként szájon át, zsírtartalmú étellel együtt bevéve	150 mg
	≥ 25 kg	A további részleteket illetően lásd a Kalydeco tabletta Alkalmazási előírását	

Kihagyott adag

Amennyiben 6 óra vagy kevesebb telt el a kihagyott reggeli adag vagy esti adag szokásos bevételi időpontjához képest, a betegnek azt kell tanácsolni, hogy mihamarabb vegye be az adagot, majd a szokásos előírt időpontban vegye be a következő adagot. Ha több mint 6 óra telt el a szokásos bevételi időpont óta, akkor azt kell tanácsolni a betegnek, hogy várja meg a következő adag esedékes időpontját.

CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása

6 hónapos és idősebb betegeknél a CYP3A erős inhibitoraival történő egyidejű alkalmazása esetén az ivakaftor-adagot hetente kétszer egy tasakra kell csökkenteni (ivakaftor 25 mg az 5 kg és < 7 kg közötti testtömegű betegeknél; ivakaftor 50 mg a 7 kg és < 14 kg közötti testtömegű betegeknél; ivakaftor 75 mg a 14 kg és < 25 kg közötti testtömegű betegeknél) (lásd 4.4 és 4.5 pont).

6 hónapos és idősebb betegeknél a CYP3A közepesen erős inhibitoraival egyidejűleg történő alkalmazása esetén az ivakaftor-adag megegyezik a fentiekben ajánlottal, de naponta egyszer kell adni (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az ivakaftor metabolizmusában részt vevő citokróm (CYP) enzimek érettségében tapasztalható változatosság miatt 4 hónapos és < 6 hónapos életkor közötti betegeknél az ivakaftor-kezelés nem ajánlott közepesen erős vagy erős CYP3A-inhibitorokkal együtt, kivéve, ha az előnyök felülmúlják a kockázatokat. Ilyen esetekben az ajánlott adag egy tasak 25 mg-os granulátum hetente kétszer vagy ritkábban alkalmazva (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az adagolás gyakorisága a klinikai válasz és a tolerálhatóság függvényében módosítandó (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. Súlyos vesekárosodásban (a kreatinin-clearance legfeljebb 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél óvatosság ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő 6 hónapos és idősebb betegeknél betegeknél nem szükséges dózismódosítás. Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő 6 hónapos és idősebb betegek esetén naponta egyszer egy tasak (25 mg ivakaftor az 5 kg és < 7 kg közötti testtömegű betegeknél; 50 mg ivakaftor a 7 kg és < 14 kg közötti testtömegű betegeknél; 75 mg ivakaftor a 14 kg és < 25 kg közötti testtömegű betegeknél) csökkentett dózis ajánlott. Nincs tapasztalat a Kalydeco súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő 6 hónapos és idősebb betegek betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban, ezért alkalmazása ilyen betegeknél nem javasolt, kivéve, ha az előnyök felülmúlják a kockázatokat. Ilyen esetekben az alkalmazandó kezdő adag megegyezik a fentiekben ajánlottal, másnaponta alkalmazva. Az adagolás gyakorisága a klinikai válasz és a tolerálhatóság függvényében módosítandó (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az ivakaftor metabolizmusában részt vevő citokróm- (CYP) enzimek érettségében tapasztalható változatosság miatt az ivakaftor-kezelés nem ajánlott májkárosodásban szenvedő 4 hónapos és < 6 hónapos életkor közötti betegeknél, kivéve, ha az előnyök felülmúlják a kockázatokat. Ilyen esetekben az ajánlott adag egy tasak (25 mg ivakaftor) naponta egyszer vagy ritkábban alkalmazva. Az adagolás gyakorisága a klinikai válasz és a tolerálhatóság függvényében módosítandó (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az ivakaftor biztonságosságát és hatásosságát 4 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A *CFTR*-génen *R117H*-mutációt hordozó, 6 évesnél fiatalabb betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A 6 éves és idősebb betegekkel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Mindegyik tasak kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Mindegyik tasak tartalmát el kell keverni 5 ml, az életkornak megfelelő lágy étellel vagy folyadékkal, és teljes egészében, azonnal el kell fogyasztani. Az ételnek, illetve folyadéknak szobahőmérsékletűnek vagy alacsonyabb hőmérsékletűnek kell lennie. Ha elfogyasztása nem azonnal történik, a keverék egy órán át őrzi meg igazoltan a stabilitását, ezért ezen időszak alatt kell elfogyasztani. Közvetlenül az adag bevétele előtt vagy közvetlenül utána zsírtartalmú ételt vagy kisétkezést kell fogyasztani.

A grépfrútot tartalmazó ételek, illetve italok kerülendők a kezelés alatt (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az 1., 2., 5. és 7. vizsgálatokba (lásd 5.1 pont) csak olyan CF-os betegeket vontak be, akik a *CFTR*-gén legalább egyik alléljén *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vagy *S549R* kapuzási (III. osztályú) vagy *G970R* mutációval rendelkeztek.

A 6. vizsgálatban a kevésbé súlyos betegséggel társuló *R117H-7T*-mutációt hordozó betegeknél kevesebb bizonyítékot találtak az ivakaftor pozitív hatására (lásd 5.1 pont).

Az 5. vizsgálatba négy, a *G970R*-mutációval rendelkező beteget vontak be. A négy beteg közül háromnál kevesebb mint 5 mmol/l volt a verejték klorid-tesztjében észlelt változás, és ez a csoport nem mutatott klinikailag jelentős javulást a FEV₁-értékben 8 heti kezelés után. A *CFTR*-génen a *G970R* mutációt hordozó betegeknél nem sikerült klinikai hatásosságot igazolni (lásd 5.1 pont).

A CF-ban szenvedő, és a *CFTR*-génen az *F508del*-mutációra nézve homozigóta betegek bevonásával végzett II. fázisú vizsgálatból származó hatásossági eredmények több mint 16 hetes ivakaftor-kezelés során nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget a FEV₁-ben placebohoz képest (lásd 5.1 pont). Ezért az ivakaftor monoterápia formájában történő alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

A májfunkciós vizsgálatokra gyakorolt hatás

A transzaminázszintek (glutamát-piruvát transzamináz GPT [ALAT] vagy glutamát-oxálacetát transzamináz GOT [ASAT]) közepes fokú emelkedése gyakori a CF-ban szenvedő betegek esetében. Néhány, monoterápia formájában alkalmazott ivakaftorral kezelt betegnél a transzaminázszintek megemelkedését figyelték meg. Ezért minden betegnél javasolt májfunkciós próbákat végezni az ivakaftor alkalmazásának megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, majd évente. Minden olyan betegnél, akinél előfordult már a transzaminázszintek emelkedése, megfontolandó a májfunkciós próbák gyakoribb ellenőrzése. A transzaminázszintek jelentős mértékű emelkedése esetén (például olyan betegek, akiknél a GPT [ALAT] vagy a GOT [ASAT]-szint meghaladja a normálérték felső határának [upper limit of normal, ULN] ötszörösét vagy a GPT [ALAT] vagy a GOT [ASAT]-szint meghaladja az ULN háromszorosát, emellett a bilirubinszint meghaladja az ULN kétszeresét) az adagolást meg kell szakítani, és a kóros eltérések rendeződéséig gyakran kell laborvizsgálatokat végezni. Az emelkedett transzaminázszintek rendeződése után mérlegelni kell a kezelés újrakezdésének előnyeit és kockázatait (lásd 4.8 pont).

Májkárosodás

Az ivakaftor alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, kivéve, ha az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat (lásd 4.2 és 5.2 pont). Ivakaftorral kezelt, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő, 4 hónaposnál idősebb, de 12 hónaposnál fiatalabb csecsemőkre vonatkozó biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél óvatosság ajánlott az ivakaftor alkalmazása során (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szervtranszplantáción átesett betegek

Az ivakaftort nem vizsgálták olyan CF-os betegek esetében, akik szervtranszplantáción estek át. Ezért alkalmazása transzplantált betegek esetében nem javasolt. A ciklosporinnal vagy takrolimusszal mutatott interakciókat lásd a 4.5 pontban.

Kölcsönhatások gyógyszerekkel

CYP3A-induktorok

CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása esetén az ivakaftor-expozíció jelentősen csökken, ami az ivakaftor hatásosságának csökkenését eredményezheti; ezért az ivakaftor együttes alkalmazása erős CYP3A-induktorokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

CYP3A-inhibitorok

Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg történő alkalmazás esetén az ivakaftor-expozíció megnövekszik. Az ivakaftor adagját módosítani kell, amennyiben erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.2 és 4.5 pont). Ivakaftorral és közepes vagy erős hatású CYP3A4-inhibitorokkal kezelt, 4 hónaposnál idősebb, de 12 hónaposnál fiatalabb csecsemőkre vonatkozó biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők

A látást nem befolyásoló, nem congenitalis lencsehomályok/cataracta eseteiről számoltak be ivakaftorral kezelt gyermekeknél és serdülőknél. Bár néhány esetben egyéb kockázati tényezők is fennálltak (például kortikoszteroidok alkalmazása és sugárexpozíció), az ivakaftor-kezelésnek tulajdonítható potenciális kockázat nem zárható ki. Az ivakaftor-kezelést megkezdő gyermek- és serdülőkorú betegek esetében a kezelés megkezdésekor szemészeti vizsgálat, majd szemészeti kontrollvizsgálatok végzése javasolt.

Laktóztartalom

A Kalydeco laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az ivakaftor a CYP3A4 és a CYP3A5 szubsztrátja. A CYP3A-nak és a P-gp-nek gyenge inhibitora, a CYP2C9-nek pedig potenciális inhibitora. *In vitro* vizsgálatok igazolták, hogy az ivakaftor nem szubsztrátja a P-gp-transzportereknek.

Az ivakaftor farmakokinetikáját befolyásoló gyógyszerek

CYP3A-induktorok

Az ivakaftor és az erős CYP3A-induktor rifampicin együttes alkalmazásakor az ivakaftor-expozíció (AUC) 89%-kal csökkent, a hidroximetil-ivakaftor- (M1) expozíció pedig az ivakaftorénál kisebb mértékben csökkent. Az ivakaftor együttes alkalmazása erős CYP3A-induktorokkal, például rifampicinnel, rifabutinnal, fenobarbitállal, karbamazepinnel, fenitoinnal, illetve közösleges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Az ivakaftor közepes vagy gyenge hatású CYP3A-induktorokkal együtt történő alkalmazásakor nincs szükség dózismódosításra.

CYP3A-inhibitorok

Az ivakaftor szenzitív CYP3A-szubsztrát. Az erős CYP3A-inhibitor ketokonazollal együtt történő alkalmazása esetén az ivakaftor-expozíció (a görbe alatti terület [area under the curve, AUC] alapján mérve) 8,5-szeresére emelkedett, az M1-expozíció pedig az ivakaftorénál kisebb mértékben nőtt. Erős CYP3A-inhibitorokkal, például ketokonazollal, itraconazollal, pozakonazollal, vorikonazollal, telitromicinnel, illetve klaritromicinnel együtt történő alkalmazás esetén ajánlott az ivakaftor dózisének csökkenteni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A közepesen erős CYP3A-inhibitor flukonazollal egyidejű alkalmazása mellett az ivakaftor-expozíció háromszorosára emelkedett, az M1-expozíció pedig az ivakaftorénál kisebb mértékben emelkedett. Az egyidejűleg közepesen erős CYP3A-inhibitorokat, például flukonazolt, eritromicint vagy verapamilt szedő betegeknél az ivakaftor dózisének csökkentése ajánlott (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az ivakaftor alkalmazása idején a CYP3A-t közepes mértékben gátló egy vagy több összetevőt tartalmazó grépfrütlé fogyasztása fokozhatja az ivakaftor-expozíciót. A grépfrütöt tartalmazó ételek, illetve italok kerülendők az ivakaftorral végzett kezelés alatt (lásd 4.2 pont).

Az ivakaftor és a transzporterek közötti interakció lehetősége

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy az ivakaftor nem szubsztrátja az OATP1B1-nek vagy OATP1B3-nak. Az ivakaftor és metabolitjai a BCRP szubsztrátjai *in vitro*. Nagy fokú intrinsic permeabilitása miatt, és mivel kicsi a valószínűsége annak, hogy változatlanul ürül ki, a BCRP-inhibitorok együttes alkalmazása várhatóan nem módosítja az ivakaftor és az M1-IVA expozíciót, ugyanakkor az M6-IVA expozícióban bekövetkezett bármilyen lehetséges változás várhatóan klinikailag nem releváns.

Ciprofloxacin

A ciprofloxacin és ivakaftor együttes alkalmazása nem befolyásolta az ivakaftor expozícióját. Az ivakaftor ciprofloxaccinnal együtt történő alkalmazásakor nincs szükség dózismódosításra.

Az ivakaftor által befolyásolt gyógyszerek

Az ivakaftor alkalmazása megnövelheti olyan gyógyszerek szisztémás expozícióját, amelyek a CYP2C9 és/vagy a P-gp és/vagy a CYP3A szenzitív szubsztrátjai, ami fokozhatja, illetve megnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaik előfordulását.

CYP2C9-szubsztrátok

Az ivakaftor gátolhatja a CYP2C9-et. Ezért a warfarin ivakaftorral történő együttadása alatt a nemzetközi normalizált arány (international normalized ratio, INR) értékének monitorozása javasolt. A glimepirid és a glipizid is azok közé az egyéb gyógyszerek közé tartozik, amelyeknek megnőhet az expozíciója, ezért ezek a gyógyszerek óvatosan alkalmazandók.

Digoxin és más P-gp-szubsztrátok

Egy szenzitív P-gp szubsztráttal, a digoxinnal együtt alkalmazva a digoxin-expozíció 1,3-szeresére emelkedett, ami megfelel a P-gp ivakaftor általi gyenge gátlásának. Az ivakaftor alkalmazása növelheti a szenzitív P-gp-szubsztrát gyógyszerek szisztémás expozícióját, ami fokozhatja, illetve megnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaik előfordulását. Digoxinnal vagy egyéb szűk terápiás indexű P-gp-szubsztrátokkal, például ciklosporinnal, everolimusszal, sziriolimusszal vagy takrolimusszal történő együttadása esetén óvatosság és megfelelő monitorozás szükséges.

CYP3A-szubsztrátok

Egy szenzitív CYP3A-szubsztráttal, az (oralis) midazolámmal együtt alkalmazva a midazolám-expozíció 1,5-szeres emelkedést mutatott, ami összhangban van az ivakaftor által a CYP3A-ra kifejtett gyenge gátló hatással. A CYP3A-szubsztrátok, például a midazolám, alprazolám, diazepam vagy triazolám adagját nem szükséges módosítani az ivakaftorral együtt történő alkalmazásukkor.

Hormonális fogamzásgátlók

Az ivakaftort vizsgálták egy ösztrogén/progeszteron tartalmú oralis fogamzásgátlóval együtt alkalmazva, melynek során nem figyeltek meg az oralis fogamzásgátló expozíciójára gyakorolt jelentős hatást. Ezért az oralis fogamzásgátlók dózisént nem szükséges módosítani.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ivakaftor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az ivakaftor alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ivakaftor és/vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok az ivakaftor kiválasztódását igazolták a laktáló nőstény patkányok tejébe. Ezért az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az ivakaftor alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az ivakaftor termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre. Az ivakaftor patkányoknál nem befolyásolta a termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ivakaftor kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az ivakaftor szédülést okozhat (lásd 4.8 pont), ezért a szédülést tapasztaló betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek gépjárművet, és ne kezeljenek gépeket, amíg a tünetek alább nem hagynak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A 6 éves és idősebb betegek által leggyakrabban tapasztalt mellékhatások a következők voltak: fejfájás (23,9%), oropharyngeális fájdalom (22,0%), felső légúti fertőzés (22,0%), orrdugulás (20,2%), hasi fájdalom (15,6%), nasopharyngitis (14,7%), hasmenés (12,8%), szédülés (9,2%), bőrkkiütés (12,8%), valamint baktériumok a köpetben (12,8%). A transzaminázszintek emelkedése az ivakaftorral kezelt betegek 12,8%-ánál fordult elő, szemben a placebóval kezelt betegek 11,5%-os arányával.

A 2 és 6 éves kor közötti betegeknel a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: orrdugulás (26,5%), felső légúti fertőzés (23,5%), a transzaminázszintek emelkedése (14,7%), bőrkiütés (11,8%) valamint baktériumok a köpetben (11,8%).

Az ivakaftorral kezelt betegeknel tapasztalt súlyos mellékhatások közé tartozott a hasi fájdalom és a transzaminázszintek megemelkedése (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat mutatja be azokat a mellékhatásokat, amelyeket az ivakaftor alkalmazása mellett figyeltek meg olyan klinikai vizsgálatok (placebokontrollos és nem kontrollált vizsgálatok) során, melyekben az ivakaftor-expozíció időtartama 16 hét és 144 hét között mozgott. A mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Felső légúti fertőzés	nagyon gyakori
	Nasopharyngitis	nagyon gyakori
	Rhinitis	gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	nagyon gyakori
	Szédülés	nagyon gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Fülfájás	gyakori
	Diszkomfortérzés a fülben	gyakori
	Tinnitus	gyakori
	Hyperaemiás dobhártya	gyakori
	Vestibularis zavar	gyakori
	Pangó váladék a fülben	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Oropharyngealis fájdalom	nagyon gyakori
	Orrdugulás	nagyon gyakori
	Pangó váladék az arcüregben	gyakori
	Pharyngealis hyperaemia	gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom	nagyon gyakori
	Hasmenés	nagyon gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Transzaminázszintek emelkedése	nagyon gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés	nagyon gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Csomó az emlőben	gyakori
	Az emlő gyulladása	nem gyakori
	Gynaecomastia	nem gyakori
	Emlőbimbó rendellenesség	nem gyakori
	Az emlőbimbó fájdalma	nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Baktériumok a köpetben	nagyon gyakori

Kiválasztott mellékhatások leírása

A transzaminázszintek emelkedése

A 6 éves és idősebb betegek bevonásával végzett, 48 hétig tartó 1. és 2. placebokontrollos klinikai vizsgálat során az ULN nyolcszorosát, ötszörösét vagy háromszorosát meghaladó maximális transzaminázszintek (GPT [ALAT] vagy GOT [ASAT]) előfordulási gyakorisága az ivakaftorral

kezelt betegeknel rendre 3,7%, 3,7% és 8,3%, míg placebóval kezelt betegeknel 1,0%, 1,9% és 8,7% volt. Két – egy placebóval kezelt és egy ivakaftorral kezelt – beteg végleg abbahagyta a kezelést emelkedett transzaminázszintek miatt, ami mindkettejüknel meghaladta az ULN nyolcszorosát. Az ivakaftorral kezelt betegek egyike sem tapasztalt az ULN 1,5-szeresét meghaladó összbilirubinszinttel társuló, az ULN háromszorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedést. Az ivakaftorral kezelt betegeknel az ULN legfeljebb ötszörösét elérő transzaminázszint-emelkedés a legtöbb esetben a kezelés megszakítása nélkül rendeződött. Az ivakaftor adagolását az ULN ötszörösét meghaladó transzaminázszintekkel rendelkező betegek többségénél megszakították. Az ivakaftor adagolását minden olyan esetben sikeresen újra lehetett kezdeni, amikor a gyógyszer adását emelkedett transzaminázszintek miatt megszakították, majd később újakezdték (lásd 4.4 pont).

A tezaftor/ivakaftor-kombináció placebokontrollos III. fázisú (legfeljebb 24 hétig tartó) vizsgálataiban az ULN nyolcszorosát, ötszörösét vagy háromszorosát meghaladó maximális transzamináz- (GPT [ALAT] vagy GOT [ASAT]) szintek incidenciája sorrendben 0,2%, 1,0% és 3,4% volt a tezaftor/ivakaftor-kombinációval, és sorrendben 0,4%, 1,0% és 3,4% a placebóval kezelt betegeknel. Emelkedett transzaminázszintek miatt az aktív kezelésben részesülők közül egy beteg (0,2%), a placebóval kezelték közül pedig 2 beteg (0,4%) hagyta abba végleg a kezelést. A tezaftor/ivakaftor-kombinációval kezelték közül egyetlen betegnel sem tapasztaltak az ULN háromszorosát meghaladó mértékű, az ULN kétszeresét meghaladó összbilirubinszinttel társuló transzaminázszint-emelkedést.

Az ivakaftor/tezaftor/elexakaftor-kombináció 24 hetes, placebokontrollos III. fázisú vizsgálata során a fenti incidenciák a következőképpen alakultak: sorrendben 1,5%, 2,5% és 7,9% az ivakaftor/tezaftor/elexakaftor-kombinációval, és sorrendben 1,0%, 1,5% és 5,5% a placebóval kezelt betegeknel. A transzaminázszint-emelkedéssel járó mellékhatások incidenciája 10,9% volt az ivakaftor/tezaftor/elexakaftor-kombinációval együtt adott ivakaftorral, és 4,0% a placebóval kezelt betegeknel.

Gyermekek és serdülők

Az ivakaftor biztonságossági adatait 6 fő: 4 hónapos és < 6 hónapos életkor közötti, 11 fő: 6 hónapos és < 12 hónapos kor közötti, 19 fő: 12 hónapos és < 24 hónapos kor közötti, 34 fő: 2 éves és < 6 éves közötti, 61 fő: 6 és < 12 éves kor közötti, valamint 94 fő: 12 és < 18 éves kor közötti betegnel értékelték.

A biztonságossági profil a 4 hónapos és idősebb gyermekek és serdülők körében általában megegyezik, valamint a felnőtt betegeknel tapasztalattal is megegyezik.

A transzaminázszint (GPT [ALAT] vagy GOT [ASAT]) emelkedések a 2., 5. és 6. vizsgálatban (6-< 12 éves betegek), valamint a 7. vizsgálatban (2-> 6 éves betegek) és a 8. vizsgálatban (6-24 hónapos betegek) megfigyelt incidenciáját az 3. táblázat ismerteti. A placebokontrollos vizsgálatokban a transzaminázszint-emelkedések incidenciája hasonló volt az ivakaftor (15,0%) és a placebo (14,6%) alkalmazása mellett. A májenzimsszint-emelkedések maximuma általában magasabb volt a gyermek- és serdülőkorú betegeknel, mint az idősebbeknel. Az adagolás megszakítása után az emelkedett májfunkciós értékek a maximális értékről az összes populációban visszatértek a kiindulási szintre, és az ivakaftor adagolását csaknem minden olyan esetben sikeresen újra lehetett kezdeni, amikor a gyógyszer adását emelkedett transzaminázszintek miatt megszakították, majd később újakezdték (lásd 4.4 pont). Megfigyeltek olyan eseteket, amikor az ismételt májenzimsszint-emelkedést feltételezhetően az adagolás újraindítása váltotta ki. A 7. vizsgálatban egy betegnel végleg leállították az ivakaftor alkalmazását. A 8. vizsgálatban egy betegnel sem következett be összbilirubinszint-emelkedés, illetve a transzaminázszintek megemelkedése miatt egyetlen beteg sem hagyta abba az ivakaftor-kezelést egyik életkori kohorszban sem (a transzaminázszint-emelkedések kezelését illetően lásd a 4.4 pontot).

3. táblázat: Transzaminázszint-emelkedések ivakaftor monoterápia formájában kezelt 4 hónapos-< 12 éves betegeknél

	n	Az ULN háromszorosát meghaladó emelkedést tapasztaló betegek %-os aránya	Az ULN ötszörösét meghaladó emelkedést tapasztaló betegek %-os aránya	Az ULN nyolcszorosát meghaladó emelkedést tapasztaló betegek %-os aránya
6 éves–< 12 éves	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 éves–< 6 éves	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 hónapos–< 24 hónapos	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 hónapos–< 12 hónap	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 hónapos–< 6 hónapos	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az ivakaftor túladagolására nincs specifikus antidotum. A túladagolás kezelése általános szupportív beavatkozásokból áll, melyekbe beletartozik a vitális funkciók ellenőrzése, a májfunkciós próbák elvégzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Légzőrendszerre ható egyéb készítmények, ATC kód: R07AX02

Hatásmechanizmus

Az ivakaftor potenciózza a CFTR proteint, vagyis az ivakaftor *in vitro* fokozza a CFTR-csatorna kapuzását, serkentve ezzel a klorid-transzportot olyan specifikus kapuzási mutációk fennállása esetén (felsorolásuk a 4.1 pontban található), amelyekben a normál CFTR-csatornához képest csökkent a csatorna nyitott állapotának előfordulási valószínűsége. Az ivakaftor az *R117H-CFTR* csatorna esetében – melynél a csatornanyitási valószínűség (kapuzás) és a csatornaáram amplitúdója (konduktancia) egyaránt csökkent – szintén fokozta a nyitott állapot előfordulási valószínűségét. A *G970R*-mutáció olyan hasítási („splicing”) defektust okoz, melynek eredményeként a CFTR protein kis mennyiségben vagy egyáltalán nem található meg a sejtfelszínen, ami magyarázhatja az 5. vizsgálatban az adott mutációt hordozó vizsgált személyeknél megfigyelt eredményeket (lásd: Farmakodinámiás hatások és Klinikai hatásosság és biztonságosság).

A CFTR mutáns formáit expresszáló, rágsálóktól származó membránfoltok felhasználásával végzett egyes ioncsatornák patch clamp vizsgálatait során észlelt *in vitro* válaszok nem feltétlenül korrelálnak az *in vivo* farmakodinámiás válasszal (például a verejték kloridszintjével) vagy a klinikai előnnyel. A

pontos mechanizmust, amely ebben a rendszerben a normál és néhány mutáns CFTR forma kapuzási aktivitásának potenciózásához vezet, nem sikerült teljesen tisztázni.

Farmakodinámiai hatások

A *CFTR*-gén egyik alléljén *G551D*-mutációval rendelkező betegek bevonásával végzett 1. és 2. vizsgálat során az ivakaftor a verejték kloridkoncentrációjának gyors (15 nap), jelentős (a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a 24 hét során bekövetkezett átlagos változás -48 mmol/l [95%-os CI: $-51, -45$], illetve -54 mmol/l [95%-os CI: $-62, -47$]) és tartós (48 héten át fennálló) csökkenését eredményezte.

A *CFTR*-génen egy non-*G551D* kapuzási mutációt hordozó betegek bevonásával végzett 5. vizsgálat 1. része során az ivakaftorral végzett kezelés gyors (15 nap) és jelentős, -49 mmol/l-es (95%-os CI: $-57, -41$) átlagos változást idézett elő a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a 8 hetes kezelés során. Ugyanakkor a *G970R-CFTR* mutációval rendelkező betegeknél $-6,25$ (6,55) mmol/l volt az átlagos (SD) abszolút változás a verejték kloridszintjében a 8. héten. A vizsgálat 2. részében az 1. részhez hasonló eredményeket tapasztaltak. A 4. heti utánkövetési viziten (4 héttel az ivakaftor adagolásának befejezését követően) a verejték átlagos kloridértékei valamennyi csoportban a kezelés előtti szintek felé közelítettek.

A 6. vizsgálatban, amelyet olyan 6 éves és ennél idősebb, CF-ban szenvedő betegek bevonásával végeztek, akik *R117H*-mutációt hordoztak a *CFTR*-génen, a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a kezelés 24. hetére bekövetkezett átlagos változás tekintetében -24 mmol/l (95%-os CI: $-28, -20$) volt a kezeléseket közötti különbség. Az életkor szerinti alcsoportokban végzett elemzések során a kezeléseket közötti különbség $-21,87$ mmol/l (95%-os CI: $-26,46; -17,28$) volt a 18 éves és idősebb betegeknél, illetve $-27,63$ mmol/l (95%-os CI: $-37,16; -18,10$) a 6–11 éves betegek esetében. Ebbe a vizsgálatba két 12–17 éves beteget vontak be.

A *CFTR* gén legalább egyik alléljén kapuzási mutációt hordozó, 2 és < 6 év közötti beteg bevonásával végzett 7. vizsgálatban, melynek során a betegek 50 mg vagy 75 mg ivakaftort kaptak naponta kétszer, a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a 24. hétre bekövetkezett átlagos abszolút változás -47 mmol/l (95%-os CI: $-58, -36$) volt.

A 24 hónaposnál fiatalabb, CF-ban szenvedő betegek bevonásával végzett 8. vizsgálatban a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a 24. hétre bekövetkezett átlagos abszolút változás $-65,1$ mmol/l (95%-os CI: $-74,1; -56,0$) volt. Az eredmények összhangban voltak a 12 hónapos és < 24 hónapos kor közötti, illetve a 6 hónapos és < 12 hónapos, valamint a 4 hónapos és < 6 hónapos kor közötti kohorszban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

1. és 2. vizsgálat: G551D kapuzási mutációkat hordozó, CF-ban szenvedő betegek

Az ivakaftor hatásosságát két III. fázisú, randomizált, kettős-vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálat során értékelték CF-ban szenvedő, klinikailag stabil betegek esetében, akik a *CFTR*-gén legalább egyik alléljén *G551D*-mutációval rendelkeztek, és a FEV₁-értékük a várt értéknek legalább 40%-a volt.

A betegeket mindkét vizsgálatban 1:1 arányban randomizálták az előírt CF-terápia (például tobramicin, dornáz-alfa) mellett 150 mg ivakaftor vagy placebo 12 óránként, 48 héten át történő alkalmazására, zsírtartalmú étel fogyasztása közben bevéve. Hipertóniás nátrium-klorid inhalálása nem volt megengedett.

Az 1. vizsgálatban 161, 12 éves és idősebb beteget értékelték: 122 betegnél (75,8%) állt fenn *F508del*-mutáció a második allélen. A vizsgálat kezdetén a placebocsoport betegek bizonyos gyógyszereket nagyobb gyakorisággal alkalmaztak, mint az ivakaftor-csoportban. Ezen gyógyszerek közé tartozott a domáz-alfa (73,1%, illetve 65,1%), a szalbutamol (53,8%, illetve 42,2%), a tobramicin

(44,9%, illetve 33,7%) és a szalmeterol/flutikazon (41,0%, illetve 27,7%). A vizsgálat kezdetén az átlagos várt FEV₁-érték 63,6% (tartomány: 31,6%–98,2%), az átlagos életkor pedig 26 év (tartomány: 12–53 év) volt.

A 2. vizsgálatban 52 beteget értékelték, akik a szűréskor 6 és 11 év között voltak. Az átlagos (SD) testtömeg 30,9 (8,63) kg volt, 42 betegnél (80,8%) volt *F508del*-mutáció a második allélen. A vizsgálat kezdetén az átlagos várt FEV₁-érték 84,2% (tartomány: 44,0%–133,8%), az átlagos életkor pedig 9 év volt (tartomány: 6–12 év). A placebo csoportban 8 beteg (30,8%), az ivakaftor-csoportban pedig 4 beteg (15,4%) rendelkezett a vizsgálat kezdetén a várt érték 70%-a alatti FEV₁-értékkel.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a várt FEV₁ százalékos értékében a 24 hetes kezelés során a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás volt.

Az ivakaftor és a placebo között a várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulási értékhez képest 24 hét alatt bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében a kezelési különbség (95%-os CI) 10,6 százalékpont (8,6; 12,6) volt az 1. vizsgálatban és 12,5 százalékpont (6,6; 18,3) a 2. vizsgálatban. Az ivakaftor és a placebo között a várt FEV₁ százalékos értékében 24 hét alatt a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos relatív változás tekintetében a kezelési különbség (95%-os CI) 17,1% (13,9; 20,2) volt az 1. vizsgálatban és 15,8% (8,4; 23,2) a 2. vizsgálatban. A FEV₁-ben (l) a 24 hét során a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás az 1. vizsgálatban 0,37 l volt az ivakaftor-csoportban és 0,01 l a placebo csoportban, a 2. vizsgálatban pedig 0,30 l volt az ivakaftor-csoportban és 0,07 l a placebo csoportban. A FEV₁-ben bekövetkezett javulás mindkét vizsgálatban gyors kezdetű volt (15. nap), és 48 héten át fennmaradt.

Az 1. vizsgálatban a 12–17 éves betegeknek az ivakaftor és a placebo közötti kezelési különbség (95%-os CI) a várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulási értéktől a 24. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében 11,9 százalékpont volt (5,9; 17,9). A 2. vizsgálatban a vizsgálat kezdetén 90%-ot meghaladó várt FEV₁-értékkel rendelkező betegeknek az ivakaftor és a placebo közötti kezelési különbség (95%-os CI) a várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulási értéktől a 24. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében 6,9 százalékpont volt (–3,8; 17,6).

A klinikailag lényeges másodlagos végpontokra vonatkozó eredményeket a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat: Az ivakaftor hatása az 1. és 2. vizsgálat egyéb hatásossági végpontjaira

Végpont	1. vizsgálat		2. vizsgálat	
	Kezelési különbség ^a (95%-os CI)	P-érték	Kezelési különbség ^a (95%-os CI)	P-érték
A CFQ-R^b légzőrendszeri domén pontszámában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (pontok)^c				
A 24. hétig	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (–1,4; 13,5)	0,1092
A 48. hétig	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (–1,6; 11,8)	0,1354
A pulmonalis exacerbatio relatív kockázata				
A 24. hétig	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
A 48. hétig	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
A testtömegben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (kg)				
A 24. héten	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
A 48. héten	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
A BMI-ben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (kg/m²)				
A 24. héten	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
A 48. héten	0,93	< 0,0001	1,09	0,0003

	1. vizsgálat		2. vizsgálat	
Végpont	Kezelési különbség ^a (95%-os CI)	P-érték	Kezelési különbség ^a (95%-os CI)	P-érték
	(0,48; 1,38)		(0,51; 1,67)	
A z-pontszámokban a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos változás (pontok)				
Az életkornak megfelelő testtömeg z-pontszámai a 48. héten ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
Az életkornak megfelelő BMI z-pontszáma a 48. héten ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

CI: konfidenciaintervallum; NA: az események alacsony előfordulási gyakorisága miatt nem elemezték

^a Kezelési különbség = az ivakaftor hatása – a placebo hatása

^b CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (Átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív) – CF-hoz kidolgozott betegség-specifikus, az egészséggel összefüggő életminőséget mérő kérdőív.

^c Az 1. vizsgálat adatai a felnőtteknek/serdülőknek szóló CFQ-R és a 12-13 éves gyermekeknek szóló CFQ-R kérdőívek adatainak összesítéséből származnak; a 2. vizsgálat adatai a 6-11 éves gyermekeknek szóló CFQ-R kérdőívekből származnak.

^d Relatív hazárd az első pulmonalis exacerbatióig eltelt idő tekintetében

^e 20 év alatti betegeknél [a Centers for Disease Control (CDC) növekedési diagramjai]

5. vizsgálat: non-G551D kapuzási mutációkat hordozó, CF-ban szenvedő betegeknél végzett vizsgálat

Az 5. vizsgálat a *CFTR*-génen *G970R* vagy *non-G551D* kapuzási mutációt (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* vagy *G1349D*) hordozó 6 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegek esetében az ivakaftor hatásosságának és biztonságosságának értékelése céljából végzett III. fázisú, kétrészes, randomizált, kettős-vak, placebokontrollos, keresztezett elrendezésű vizsgálat (1. rész) volt, amelyet egy 16 hetes, nyílt elrendezésű kiterjesztett szakasz (2. rész) követett.

Az 1. részben a betegeket 1:1 arányban randomizálták az előírt CF terápia mellett 150 mg ivakaftor vagy placebo alkalmazására, amelyet 12 óránként, zsírtartalmú étellel kellett bevenni 8 héten át, majd egy 4-8 hetes kiürülési időszak után a második 8 hétre keresztezett elrendezésben történt a másik kezelés. Inhalációs hipertóniás só alkalmazása nem volt megengedett. A 2. részben az összes beteg ivakaftort kapott további 16 héten át, az 1. részben meghatározottak szerint. A folyamatos ivakaftor kezelés időtartama 24 hét volt a vizsgálat 1. részében a placebo/ivakaftor kezelési szekvenciájú csoportba randomizált betegek esetében, illetve 16 hét azon betegek esetében, akiket a vizsgálat 1. részében az ivakaftor/placebo kezelési szekvenciát követő csoportba randomizáltak.

Harminckilenc beteget (átlagos életkor: 23 év) vontak be, akiknek a kiindulási FEV₁-értékük elérte vagy meghaladta a várt FEV₁ 40%-át (átlagos FEV₁ a várt érték 78%-a [tartomány: 43-119%]). Közülük 62% (24/39) hordozta az *F508del-CFTR* mutációt a második allélen. Összesen 36 beteg folytatta a vizsgálat 2. részét (kezelési szekvenciánként 18 beteg).

Az 5. vizsgálat 1. részében az átlagos várt FEV₁ százalékos értéke a vizsgálat elkezdésekor 79,3% volt a placebóval kezelt betegeknél, míg az ivakaftorral kezelt betegeknél ez az érték 76,4% volt. A vizsgálat megkezdése utáni átlagos összesített érték 76,0%, illetve 83,7% volt. A várt FEV₁ százalékos értékében (elsődleges hatásossági végpont) a kiinduláshoz képest a 8. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás 7,5% volt az ivakaftor-szakaszban, és -3,2% a placebo-szakaszban. Az ivakaftor és a placebo között megfigyelt kezelési különbség (95%-os CI) 10,7% (7,3; 14,1) volt ($P < 0,0001$).

Az 5. táblázat mutatja be az ivakaftor hatását az 5. vizsgálat összesített populációjában (a másodlagos végpontokat, vagyis a BMI-ben a kezelés 8. hetére bekövetkezett abszolút változást, valamint a CFQ-R légzőrendszeri részterületének pontszámában a kezelés 8 hete során bekövetkezett abszolút változást), illetve egyedi mutációk szerint lebontva (abszolút változás a verejték kloridszintjében, valamint a várt FEV₁ százalékos értékében a 8. héten). Az ivakaftorra kapott klinikai (a várt FEV₁

százalékos értéke) és farmakodinámiás (a verejték kloridszintje) válaszok alapján a *G970R* mutációt hordozó betegek esetében nem sikerült hatásosságot igazolni.

5. táblázat: Az ivakaftornak az összesített populációban a hatásossági változókra, valamint a konkrét *CFTR*-mutációkra gyakorolt hatása

A várt FEV ₁ százalékos értékében bekövetkezett abszolút változás	BMI (kg/m ²)	A CFQ-R légzőrendszeri domén pontszáma (pontszám)
a 8. hétig	a 8. héten	a 8. hétig
Összes beteg (N = 39) Az eredmények az ivakaftorral vs. placebóval kezelt betegek kiindulási értékeihez képest bekövetkezett átlagos (95%-os CI) változást mutatják:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
A betegek mutációtípusok szerint csoportosítva (n) Az eredmények az ivakaftorral kezelt betegek kiindulási értékeihez képest a 8. hétre bekövetkezett átlagos változást (minimum, maximum) mutatják*:		
Mutáció (n)	A verejték kloridszintjében bekövetkezett abszolút változás (mmol/l)	A várt FEV ₁ százalékos értékében bekövetkezett abszolút változás (százalékpont)
	a 8. héten	a 8. héten
<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)

* Az egyedi mutációk kis száma miatt statisztikai próba nem történt.

† A *G551S*-mutációt hordozó egyetlen beteg eredményeit tükrözi a 8 hetes időpont adataival.

†† n = 3 a verejték kloridszintjében bekövetkezett abszolút változás esetében.

Hasítási („splicing”) defektust okoz, melynek eredményeként a *CFTR* protein kis mennyiségben vagy egyáltalán nem található meg a sejtfelszínen.

Az 5. vizsgálat 2. részében a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változás 16 hetes folyamatos ivakaftor-kezelést követően (a vizsgálat 1. részében az ivakaftor/placebo kezelési szekvenciát követő csoportba randomizált betegek esetében) 10,4% (13,2%) volt. Az utánkövetési viziten, 4 héttel az ivakaftor adagolásának befejezését követően a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változás a 2. rész 16. hetétől -5,9% (9,4%) volt. A vizsgálat 1. részében a placebo/ivakaftor kezelési szekvenciát követő csoportba randomizált betegek esetében további 3,3%-os (9,3%-os) átlagos (SD) változás következett be a várt FEV₁ százalékos értékében a további 16 hetes ivakaftor kezelés után. Az utánkövetési viziten, 4 héttel az ivakaftor adagolásának befejezését követően a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változás a 2. rész 16. hetétől -7,4% (5,5%) volt.

3. vizsgálat: a CFTR-géneen F508del-mutációval rendelkező CF-os betegek bevonásával végzett vizsgálat

A 3. vizsgálat (A része) egy 16 hetes, 4:1 arányú randomizációval végzett kettős-vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, II. fázisú vizsgálat volt, amelyet az ivakaftorral végeztek (12 óránként 150 mg) 140 olyan, CF-ban szenvedő, 12 éves és idősebb beteg bevonásával, akik a *CFTR*-géneen lévő *F508del*-mutációra nézve homozigóták voltak, és a várt FEV₁-értékük legalább 40% volt.

A várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulási értéktől a 16. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás (elsődleges hatásossági végpont) 1,5 százalékpont volt az ivakaftor-csoportban és -0,2 százalékpont a placebo-csoportban. Az ivakaftor és a placebo közötti becsült kezelési különbség 1,7 százalékpont (95%-os CI: -0,6; 4,1) volt. Ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ($P = 0,15$).

4. vizsgálat: nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálat

A 4. vizsgálatban azokat a betegeket, akik az 1. és 2. vizsgálatokban a placebóval végzett kezelést fejezték be, átállították ivakaftorra, míg az ivakaftor-kezelésben részesülő betegek továbbra is az ivakaftort kapták legalább 96 héten át, vagyis az ivakaftorral végzett kezelés időtartama legalább 96 hét volt a placebo/ivakaftor-csoportban, és legalább 144 hét az ivakaftor/ivakaftor-csoportban.

Az 1. vizsgálatból 144 beteg került át a 4. vizsgálatba, 67 beteg a placebo/ivakaftor-csoportba, 77 beteg pedig az ivakaftor/ivakaftor-csoportba. A 2. vizsgálatból 48 beteg került át a 4. vizsgálatba, 22 beteg a placebo/ivakaftor-csoportba, 26 beteg pedig az ivakaftor/ivakaftor-csoportba.

A 6. táblázat mutatja be a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változás eredményeit mindkét betegcsoportban. A placebo/ivakaftor-csoport betegei esetében a várt FEV₁ kiindulási százalékos értéke megegyezik a 4. vizsgálatéval, míg az ivakaftor/ivakaftor-csoport betegei esetében a kiindulási érték megegyezik az 1. és 2. vizsgálatéval.

6. táblázat: Az ivakaftor hatása a várt FEV₁ százalékos értékére a 4. vizsgálatban

Eredeti vizsgálat és kezelési csoport	Az ivakaftor-kezelés időtartama (hetek)	A várt FEV ₁ százalékos értékében a vizsgálat megkezdéséhez képest bekövetkezett abszolút változás (százalékpont)	
		N	Átlag (SD)
1. vizsgálat			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
2. vizsgálat			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* A kezelés vak, kontrollós, 48 hetes, III. fázisú vizsgálat során történt.

[†] A korábbi vizsgálat kiindulási értékéhez képest 48 heti placebokezelést követően bekövetkezett változás.

A 4. vizsgálat kiindulási értékéhez képest a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változást összehasonlítva megállapítható, hogy az ivakaftor/ivakaftor-csoport azon betegeinél ($n = 72$), akik az 1. vizsgálatból kerültek át, a várt FEV₁ százalékos értékében bekövetkezett átlagos (SD) abszolút változás 0,0% (9,05) volt, míg az ivakaftor/ivakaftor-csoport ($n = 25$) azon betegeinél, akik a 2. vizsgálatból kerültek át, ez az érték 0,6% (9,1) volt. Ez azt mutatja, hogy az ivakaftor/ivakaftor-csoportban a 144. hétig fennmaradt a várt FEV₁ százalékos értékében az első vizsgálat 48. hetében (a 0. naptól a 48. hétig) észlelt javulás. A 4. vizsgálatban (a 48. héttől a 144. hétig) további javulás nem volt.

Azoknál a betegeknél, akik az 1. vizsgálat placebo/ivakaftor-csoportjában voltak, a pulmonalis exacerbatiók éves szintre vetített gyakorisága magasabb volt az első vizsgálatban, amikor a betegek placebót kaptak (1,34 esemény/év), mint az azt követő 4. vizsgálat során, amikor a betegek ivakaftorra kerültek át (0,48 esemény/év az 1. naptól a 48. hétig és 0,67 esemény/év a 48. héttől a 96. hétig). Azoknál a betegeknél, akik az 1. vizsgálat során az ivakaftor/ivakaftor-csoportban voltak, a pulmonalis exacerbatiók éves szintre vetített gyakorisága 0,57 esemény/év volt az 1. naptól a 48. hétig,

amikor a betegek ivakaftort kaptak. Amikor átkerültek a 4. vizsgálatba, akkor a pulmonalis exacerbatiók éves szintre vetített gyakorisága 0,91 esemény/év volt az 1. naptól a 48. hétig, és 0,77 esemény/év a 48. héttől a 96. hétig.

Azoknál a betegeknél, akik a 2. vizsgálatból kerültek át, az események száma összességében alacsony volt.

6. vizsgálat: A CFTR-géneen R117H-mutációt hordozó, CF-os betegek bevonásával

A 6. vizsgálat során 69 olyan beteget értékelték, akik 6 évesek vagy ennél idősebbek voltak; közülük 53 (76,8%) beteg hordozott *F508del*-mutációt a második allélen. Az igazolt *R117H* poli-T variáns 38 betegnél az *5T*, 16 betegnél pedig a *7T* volt. A kiinduláskor az átlagos várt FEV₁ 73% (tartomány 32,5–105,5%), az átlagos életkor pedig 31 év (tartomány 6-68 év) volt. A várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulástól a 24. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás (elsődleges hatásossági végpont) 2,57 százalékpont volt az ivakaftor-csoportban, és 0,46 százalékpont a placebo-csoportban. Az ivakaftor- és a placebokezelés közötti becsült különbség 2,1 százalékpont volt (95%-os CI: -1,1; 5,4).

A 18 éves és idősebb betegeknél végeztek egy előre tervezett alcsoport-elemzést (26 beteg kapott placebót, és 24 beteg ivakaftort). Az ivakaftorral végzett kezelés az ivakaftor-csoportban 4,5 százalékpontos átlagos abszolút változást eredményezett a 24. hétre a várt FEV₁ százalékos értékében, míg a placebo-csoportban ez az érték -0,46 százalékpont volt. Az ivakaftor és a placebo közötti becsült kezelési különbség 5 százalékpont volt (95%-os CI: 1,1; 8,8).

Az igazolt *R117H-5T* genetikai variánst hordozó betegek alcsoportjának elemzése során a várt FEV₁ százalékos értékében a kiindulástól a 24. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében az ivakaftor és a placebo közötti különbség 5,3% (95%-os CI: 1,3; 9,3) volt. Igazolt *R117H-7T* genetikai variánst hordozó betegeknél az ivakaftor- és a placebokezelés közötti különbség 0,2% volt (95%-os CI: -8,1; 8,5).

A másodlagos hatásossági mutatók esetében nem volt megfigyelhető különbség az ivakaftor- és a placebokezelés között a BMI kiindulási értékében a 24. hétig vagy az első pulmonalis exacerbatio jelentkezéséig bekövetkezett abszolút változás tekintetében. Különbség volt megfigyelhető a kezelések között a CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában a 24. hétig bekövetkezett abszolút változás tekintetében (az ivakaftor- és a placebokezelés közötti különbség 8,4 [95%-os CI: 2,2; 14,6] pont volt), valamint a verejték kloridszintjének kiindulási értékében bekövetkezett átlagos változás tekintetében (lásd: Farmakodinámiai hatások).

7. vizsgálat: 2 és < 6 év közötti, G551D vagy egyéb kapuzási mutációval rendelkező CF-os gyermek betegek bevonásával végzett vizsgálat

Egy 24 hetes, nem kontrollos, ivakaftorral végzett vizsgálat során értékelték az ivakaftor farmakokinetikai profilját, biztonságosságát és hatásosságát 34, 2 és < 6 év közötti, a CFTR-géneen *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, vagy *S549R* mutációval rendelkező CF-os beteg esetében (a 14 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek 50 mg ivakaftort, míg a 14 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű betegek 75 mg ivakaftort kaptak). Az ivakaftort a betegek számára felírt CF terápiák mellett alkalmazták 12 óránként szájon át, zsírtartalmú étellel együtt beadva.

A 7. vizsgálatba bevont betegek 2 és < 6 év közöttiek voltak (átlagos életkor: 3 év). A 34 bevont beteg közül 26-nak (76,5%) volt a CFTR genotípusa *G551D/F508del*, és csak 2 beteg hordozott non-*G551D* mutációt (*S549N*). A verejték átlagos (SD) kiinduláskori kloridszintje (n = 25) 97,88 mmol/l (14,00) volt. A széklet elasztáz-1 kiindulási értékében bekövetkezett átlagos (SD) változás (n = 27) 28 mikrogramm/g (95) volt.

A biztonságosságot, mint elsődleges végpontot a 24. hétig értékelték (lásd 4.8 pont). Az értékelt másodlagos és feltárási jellegű hatásossági végpontok a következők voltak: a verejték kloridszintjének

kiindulási értékében 24 hetes kezelés során bekövetkezett abszolút változás; a testtömeg, a testtömegindex (body mass index, BMI), valamint a termet (testtömeg, BMI és a termet Z-pontszáma alapján) kiindulási értékében 24 hetes kezelés után bekövetkezett abszolút változás; valamint a pancreas működését jelző paraméterek, például a széklet elasztáz-1 szintje. A várt FEV₁ százalékos értékére (feltárási jellegű végpont) vonatkozó adatok az 50 mg-os ivakaftor-csoportban 3 betegnél, míg a 75 mg-os adagolási csoportban 17 betegnél álltak rendelkezésre.

A BMI kiindulási értékében a 24. hétre bekövetkezett átlagos (SD) összesített (mindkét ivakaftor adagolási csoport összevonva) abszolút változás 0,32 kg/m² (0,54), az életkorra vonatkozó BMI átlagos (SD) összesített z-pontszámának változása pedig 0,37 (0,42) volt. Az életkorra vonatkozó termet átlagos (SD) összesített z-pontszámának változása -0,01 (0,33) volt. A széklet elasztáz-1 kiindulási értékében (n = 27) bekövetkezett átlagos (SD) összesített változás 99,8 mikrogramm/g (138,4) volt. 6 beteg, akinek a kezdeti szint 200 mikrogramm/g alatt volt, 200 mikrogramm/g-os vagy afeletti szintet ért el a 24. hétre. A várt FEV₁ százalékos értékében a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett átlagos (SD) összesített változás (feltárási jellegű végpont) 1,8 (17,81) volt.

8. vizsgálat: CF-ban szenvedő, 24 hónaposnál fiatalabb gyermekek bevonásával végzett vizsgálat

Az ivakaftor farmakokinetikai profilját, biztonságosságát és hatásosságát 4 hónaposnál idősebb, de 24 hónaposnál fiatalabb, CF-ban szenvedő betegeknek egy folyamatban lévő, 24 hónaposnál fiatalabb betegekkel végzett 24 hetes, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat (8. vizsgálat) egyik kohorszában értékelték, amely már befejezte a vizsgálatot.

A 8. vizsgálat „B” részébe 19, 12 hónaposnál idősebb, de 24 hónaposnál fiatalabb beteget vontak be (átlagéletkor a vizsgálat kezdetén: 15,2 hónap), akik közül 18 beteg fejezte be a 24 hetes kezelési szakaszt. Továbbá bevontak 11, 6 hónaposnál idősebb, de 12 hónaposnál fiatalabb beteget is (átlagéletkor a vizsgálat kezdetén: 9,0 hónap), akik közül mind a 11 beteg befejezte a 24 hetes kezelési szakaszt, valamint bevontak 6, 4 hónaposnál idősebb, de 6 hónaposnál fiatalabb beteget (átlagéletkor a vizsgálat kezdetén: 4,5 hónap), akik közül mind a 6 beteg befejezte a 24 hetes kezelési szakaszt. A betegek életkoruk és testtömegük alapján 25 mg, 50 mg vagy 75 mg ivakaftort kaptak mindegyik vizsgálati viziten (lásd 4.2 pont). Az ivakaftort szájon át, 12 óránként, zsírtartalmú étellel együtt adták. A betegek továbbra is kapták a számukra rendelt, CF-ban alkalmazott szokásos kezelést.

A 8. vizsgálat „B” részében a biztonságosság elsődleges végpontját 24 héten át értékelték (lásd 4.8 pont). Másodlagos végpont volt a farmakokinetika, valamint a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a 24. hét végére bekövetkezett abszolút változás értékelése (lásd: Farmakodinámiai hatások). A harmadlagos végpontok közé tartoztak a hatásosság mutatói, például a széklet elasztáz-1 és a növekedési paraméterek.

A 4 hónaposnál idősebb, de 24 hónaposnál fiatalabb betegek esetében, akinek a vizsgálat kezdetén és a 24. héten meghatározott érték is rendelkezésre állt, az életkornak megfelelő testtömeg, az életkornak megfelelő testhossz és a testhossznak megfelelő testtömeg átlagos (SD) z-pontszámait a 7. táblázatban tüntettük fel.

7. táblázat: Az ivakaftor növekedési paraméterekre kifejtett hatása a vizsgálat kezdetén és a 24. héten meghatározott értékekkel is rendelkező, 4 hónaposnál idősebb, de 24 hónaposnál fiatalabb betegeknek

Paraméter	Betegek száma	Kiindulás		Abszolút változás a 24. héten	
		Átlag (SD)	Medián (min, max)	Átlag (SD)	Medián (min, max)
Életkornak megfelelő testtömeg z-pontszáma	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
Életkornak megfelelő testhossz z-pontszáma	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]

Paraméter	Betegek száma	Kiindulás		Abszolút változás a 24. héten	
		Átlag (SD)	Medián (min, max)	Átlag (SD)	Medián (min, max)
Testhossznak megfelelő testtömeg z-pontszáma	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

Azon 4 hónaposnál idősebb, de 24 hónaposnál fiatalabb betegek közül, akiknél a vizsgálat kezdetén és a 24. héten meghatározott érték is rendelkezésre állt, 18 betegnél állt fenn hasnyálmirigy-elégtelenség (meghatározása: 200 mikrogramm/g alatti széklet elasztáz-1 érték) a vizsgálat kezdetén, emellett az átlagos (SD) széklet elasztáz-1 érték a vizsgálat kezdetén 25,5 mikrogramm/g (27,6), a 24. héten pedig 253,6 mikrogramm/g (128,3) volt (az átlagos [SD] abszolút változás 228,41 mikrogramm/g [128,3]). Az eredmények összhangban voltak a 12 hónapos és < 24 hónapos kor közötti, a 6 hónapos és < 12 hónapos kor közötti, valamint a 4 hónapos és < 6 hónapos kor közötti kohorszban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Kalydeco vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően cysticus fibrosisban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ivakaftor farmakokinetikája egészséges felnőtt önkénteseknél és CF-ban szenvedő betegek esetén hasonló.

Egészséges önkénteseknél a 150 mg-os egyszeri adag étkezés utáni *per os* beadása után az átlagérték (\pm SD) 10 600 (5260) ng \times óra/ml volt az AUC, és 768 (233) ng/ml a C_{max} esetében. Az ivakaftor 12 óránkénti adagolás után a 3-5. napra érte el a dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációját, 2,2-től 2,9-ig terjedő akkumulációs ráta mellett.

Felszívódás

Az ivakaftor ismételt orális dózisainak beadása után az ivakaftor-expozíció a 12 óránként 25 mg-tól a 12 óránként 450 mg-ig terjedő tartományban általában a dózissal párhuzamosan emelkedett. Zsírtartalmú étellel együtt adva az ivakaftor-expozíció körülbelül 2,5–4-szeresére emelkedett. Ezért az ivakaftort zsírtartalmú étellel kell beadni. A medián t_{max} étkezés utáni állapotban körülbelül 4,0 óra (tartomány: 3,0; 6,0 óra).

Egészséges felnőtt vizsgálati személyeknél zsírtartalmú étellel együtt adva az ivakaftor granulátum (2×75 mg-os tasak) hasonló biohasznosulású volt, mint a 150 mg-os tableta. A granulátum tablettához viszonyított, legkisebb négyzetek elvén meghatározott mértani átlaga (90%-os CI) 0,951 (0,839; 1,08) volt az $AUC_{0-\infty}$ tekintetében, míg 0,918 (0,750; 1,12) a C_{max} tekintetében. Az étel ivakaftor felszívódására gyakorolt hatása mindkét gyógyszerforma esetében – tableta és granulátum – hasonló.

Eloszlás

Az ivakaftor körülbelül 99%-a plazmafehérjékhez kötött, főként alfa-1-savanyú glikoproteinhez és albuminhoz. Az ivakaftor nem kötődik a humán vörösvértestekhez. Egészséges önkénteseknél 150 mg ivakaftor 12 óránként, 7 napon át, étkezés utáni állapotban végzett orális adagolása után az átlagos látszólagos eloszlási térfogat (\pm SD) 353 l (122) volt.

Biotranszformáció

Az ivakaftor emberben nagy mértékben metabolizálódik. *In vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy az ivakaftort elsősorban a CYP3A metabolizálja. Emberben az ivakaftor két fő metabolitja az M1 és M6. Az M1 az ivakaftor potenciáljának körülbelül egyhatodával rendelkezik, és farmakológiailag aktívnak tekinthető. Az M6 az ivakaftor hatóerejének kevesebb mint ötvenedével rendelkezik, és farmakológiailag nem tekinthető aktívnak.

A CYP3A4*22 heterozigóta genotípus hatása az ivakaftor-expozícióra megegyezik egy gyenge CYP3A4-inhibitor együttadásának hatásával, vagyis klinikailag nem releváns. Az ivakaftor dózisának módosítása nem szükséges. CYP3A4*22 homozigóta genotípusú betegeknél a hatás várhatóan erősebb, ugyanakkor ezeknél a betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél orális alkalmazás után az ivakaftor nagyrészt (87,8%) a székleten keresztül ürült, metabolikus átalakulást követően. Az M1 és M6 fő metabolitok az eliminált össz dózis körülbelül 65%-át tették ki, 22%-ot az M1 és 43%-ot az M6. Az ivakaftor változatlan formában, vizelettel történő ürülése elhanyagolható volt. A látszólagos terminális felezési idő egyszeri adag étkezés utáni állapotban történt bevétele után körülbelül 12 óra volt. Az ivakaftor látszólagos clearance-e (CL/F) hasonló volt az egészséges önkéntesek és a CF-ban szenvedő betegek esetében. A CL/F átlaga (\pm SD) egészséges önkénteseknél 17,3 (8,4) l/óra volt a 150 mg-os egyszeri dózis esetében.

Linearitás/nem-linearitás

Az ivakaftor farmakokinetikája általában lineáris összefüggést mutat az idővel, illetve a 25-250 mg-os tartományban a dózissal.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium, 7–9-es pontszám) szenvedő felnőtt betegeknél az ivakaftor 150 mg-os egyszeri adagjának alkalmazása után hasonló volt az ivakaftor C_{max} -értéke (átlag [\pm SD]: 735 [331] ng/ml), de körülbelül kétszeres emelkedés volt tapasztalható az ivakaftor $AUC_{0-\infty}$ -értékében (átlag [\pm SD]: 16 800 [6140] ng \times óra/ml) a hasonló demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges személyekhez képest. Az ivakaftor egyensúlyi expozíciójának előrejelzése céljából végzett szimulációk azt mutatták, hogy a 12 óránként 150 mg-os adagolás naponta egyszer 150 mg-ra történő csökkentésével a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtteknél hasonlóak lennének az egyensúlyi C_{min} -értékek, mint a májkárosodásban nem szenvedő felnőtteknél 12 óránként 150 mg-os adaggal elért értékek. Ezen eredmények alapján a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a monoterápia formájában alkalmazott Kalydeco módosított kezelési rendjét javasolt alkalmazni (lásd 4.2 pont).

A súlyos májkárosodás (Child–Pugh C stádium, 10–15-ös pontszám) hatását az ivakaftor farmakokinetikájára nem vizsgálták. Az expozíció fokozódásának nagyságrendje ezeknél a betegeknél nem ismert, de várhatóan nagyobb mértékű annál, mint amit a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél megfigyeltek. Ezért súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a Kalydeco alkalmazása, kivéve, ha az előnyök felülmúlják a kockázatokat (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat az ivakaftorral. Egy humán farmakokinetikai vizsgálatban az ivakaftor és metabolitjai minimális mértékben ürültek a vizelettel (a teljes radioaktivitásnak mindössze 6,6%-át nyerték vissza a vizeletből). Az ivakaftor elhanyagolható mértékben ürült a vizelettel az anyavegyület változatlan formájában (500 mg-os egyszeri orális dózis beadását követően kevesebb mint 0,01%).

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott a dózis módosítása. Ugyanakkor az ivakaftor súlyos vesekárosodásban (a kreatinin-clearance legfeljebb 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásakor óvatosság ajánlott (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rassz

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a fehér bőrű (n = 379) és a nem fehér bőrű (n = 29) betegeknél a rassznak nem volt klinikailag számottevő hatása az ivakaftor farmakokinetikájára.

Nem

Az ivakaftor farmakokinetikai paraméterei férfiaknál és nőknél hasonlóak.

Idősek

A monoterápia formájában alkalmazott ivakaftorral végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be elegendő számú 65 éves és idősebb beteget ahhoz, hogy meg lehessen határozni, hasonlóak-e a farmakokinetikai paramétereik a fiatalabb felnőttekéhez, vagy sem.

Gyermekek és serdülők

A 8. táblázat mutatja be korcsoportonként a II. és III. fázisú vizsgálatok során megfigyelt ivakaftor-koncentrációk alapján, populációs farmakokinetikai elemzéssel meghatározott várt ivakaftor-expozíciót.

8. táblázat: Átlagos (SD) ivakaftor-expozíció korcsoportonként

Korcsoport	Adag	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ,ss} (ng×h/ml)
4 hónapos kortól < 6 hónapos korig (≥ 5 kg)	25 mg 12 óránként	371 (183)	6480 (2520)
6 hónapos kortól < 12 hónapos korig (5–< 7 kg)*	25 mg 12 óránként	336	5410
6 hónapos kortól < 12 hónapos korig (7–< 14 kg)	50 mg 12 óránként	508 (252)	9140 (4200)
12 hónapos kortól < 24 hónapos korig (7–< 14 kg)	50 mg 12 óránként	440 (212)	9050 (3050)
12 hónapos kortól < 24 hónapos korig (≥ 14–< 25 kg)	75 mg 12 óránként	451 (125)	9600 (1800)
2-től 5 éves korig (< 14 kg)	50 mg 12 óránként	577 (317)	10 500 (4260)
2-től 5 éves korig (≥ 14–< 25 kg)	75 mg 12 óránként	629 (296)	11 300 (3820)
6-tól 11 éves korig [†] (≥ 14–< 25 kg)	75 mg 12 óránként	641 (329)	10 760 (4470)
6-tól 11 éves korig [†] (≥ 25 kg)	150 mg 12 óránként	958 (546)	15 300 (7340)
12-től 17 éves korig	150 mg 12 óránként	564 (242)	9240 (3420)
Felnőttek (≥ 18 évesek)	150 mg 12 óránként	701 (317)	10 700 (4100)

Egyetlen betegről származó adatokon alapuló értékek; standard deviációt nem jelentettek.

[†] A 6–11 éves korcsoportban bemutatott expozíciók az adott korcsoportra vonatkozóan kapott adatok felhasználásával kidolgozott populációs farmakokinetikai modellből származó szimulációk alapján előrejelzett értékek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Terhesség és termékenység

Az ivakaftor alkalmazása az ondóhólyag tömegének kismértékű csökkenésével, továbbá ivakaftorral kezelt hímekkel párosodott nőstényeknél az összesített fertilitási index és a vemhességek számának csökkenésével, ivakaftorral kezelt nőstényeknél pedig a corpus luteumok és az implantációs helyek számának jelentős csökkenésével járt, melynek következtében csökkent az egy alomból született utódok átlagos száma, valamint az egy alomból született életképes embriók átlagos száma. A termékenységgel kapcsolatosan észlelt eltérések esetében az a koncentráció, amely mellett nem figyeltek meg ártalmas hatásokat (No-Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL) az ivakaftor-monoterápia ajánlott maximális humán adagjának (maximum recommended human dose, MRHD) alkalmazása mellett felnőtt embernél az ivakaftor és metabolitjai tekintetében létrejövő szisztémás expozíció kb. négyszeresének megfelelő expozíciós szintet eredményez. Vemhes patkányoknál és nyulaknál az ivakaftor placentán történő átjutását figyelték meg.

Peri- és posztnatális fejlődés

Az ivakaftor a túlélés és a laktációs mutatók csökkenését idézte elő, továbbá a kölykök testtömegének csökkenését okozta. Az utódok életképessége és növekedése tekintetében a NOAEL az ivakaftor-monoterápia MRHD-jának alkalmazása mellett felnőtt emberben az ivakaftor és metabolitjai esetén létrejövő szisztémás expozíció kb. háromszorosának megfelelő expozíciós szintet eredményez.

Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

Cataracta előfordulását figyelték meg olyan fiatal patkányoknál, amelyeknél a 7. postnatalis naptól a 35. postnatalis napig alkalmaztak olyan dózisokat, amelyek az ivakaftor-monoterápia alkalmazása mellett az ivakaftor és metabolitjai szisztémás expozíciója alapján az MRHD 0,22-szeresének megfelelő ivakaftor expozíciós szinteket eredményeznek. Nem figyelték meg a jelenséget a 7. és 17. gesztációs nap között ivakaftorral kezelt anyaállatoktól származó patkánymagzatoknál, a 20. postnatalis napig tej fogyasztása útján expozíciót elszenvedő patkánykölykök esetében, 7 hetes patkányoknál, valamint ivakaftorral kezelt 3,5–5 hónapos kutyakölyköknél sem. E megfigyelés jelentősége emberek esetében nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kroszkarmellóz-nátrium
Hipromellóz-acetát szukcinát
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Mannit
Szukralóz
Nátrium-lauril-szulfát (E487)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Összekeverés után a keverék egy órán át igazoltan megőrzi stabilitását.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Biaxiálisan elhelyezkedő polietilén-tereftalát/polietilén/fólia/polietilén (BOPET/PE/fólia/PE) tasak.

56 db tasakot tartalmazó kiszerelés (4 db különálló levelet tartalmaz, melyek mindegyikében 14 db tasak található).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. július 23.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. április 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Egyesült Királyság (Észak-Írország)

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Hosszú távú hatékonysági vizsgálat a betegség progressziójának összehasonlítására olyan CF-ban szenvedő gyermekeknél, akik a CFTR meghatározott kapuzási mutációját hordozzák és a Kalydeco-kezelés megkezdésekor 2–5 évesek, olyan CF-ban szenvedő gyermekek egyidejű párosítással meghatározott csoportjához képest, akik soha nem részesültek Kalydeco-kezelésben.	1. időközi elemzés: 2017. december 2. időközi elemzés: 2019. december 3. időközi elemzés: 2021. december Végleges jelentés: 2023. december

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BUBORÉKCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA – 56 TABLETTÁS KISZERELÉS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kalydeco 150 mg filmtabletta
ivacaftorum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ivakaftort tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Használati utasítás

Zsírtartalmú étellel vegye be.

A tablettát ne törje el, ne rágja szét, illetve ne oldja fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kalydeco 150 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 56 TABLETTÁS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 150 mg tableta
ivacaftorum

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÁRTYA FORMÁJÚ BUBORÉKCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA – 28 TABLETTÁS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 150 mg filmtabletta
ivacaftorum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ivakaftort tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Használati utasítás

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Zsírtartalmú étellel vegye be.

A tablettát ne törje el, ne rágja szét, illetve ne oldja fel.

A lezárásához csúsztassa be alul a fület.

Nyissa fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kalydeco 150 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÁRTYA FORMÁJÚ BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 28 TABLETTÁS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 150 mg filmtabletta
ivacaftorum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ivakaftort tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Használati utasítás

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Zsirtartalmú étellel vegye be.

A tablettát ne törje el, ne rágja szét, illetve ne oldja fel.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 28 TABLETTÁS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 150 mg tableta
ivacaftorum

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Vertex

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÁRTYA FORMÁJÚ BUBORÉKCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA – 28 TABLETTÁS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 75 mg filmtabletta
ivacaftorum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg ivakaftort tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Zsírtartalmú étellel vegye be.

A tablettát ne törje el, ne rágja szét, illetve ne oldja fel.

A lezárásához csúsztassa be alul a fület.

Nyissa fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kalydeco 75 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÁRTYA FORMÁJÚ BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 28 TABLETTÁS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 75 mg filmdoboz
ivacaftorum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg ivacaftort tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db tablettá

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Zsirtartalmú étellel vegye be.

A tablettát ne törje el, ne rágja szét, illetve ne oldja fel.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 28 TABLETTÁS KISZERELÉS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 75 mg tabletta
ivacaftorum

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Vertex

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 150 mg filmtabletta
ivacaftorum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ivakaftort tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

Zsirtartalmú étellel vegye be.

A tablettát ne törje el, ne rágja szét, illetve ne oldja fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kalydeco 150 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kalydeco 150 mg filmtabletta
ivacaftorum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ivakaftort tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAK KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 25 mg granulátum tasakban
ivacaftorum

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

25 mg ivakaftor granulátumot tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

56 db tasak

4 db különálló levél, amelyek mindegyike 14 db tasakot tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

Használati utasítás

Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelően lágy állagú étellel vagy folyadékkal, és fogyassza el a teljes mennyiséget.

Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kísétkezés fogyasztása előtt vagy után.

A felbontáshoz itt húzza fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kalydeco 25 mg granulátum

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAKOT TARTALMAZÓ LEVÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 25 mg granulátum tasakban
ivacaftorum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg ivakaftor granulátumot tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

14 db tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelően lágy állagú étellel vagy folyadékkal, és fogyassza el a teljes mennyiséget.

Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kísétkezés fogyasztása előtt vagy után.

Használja fel mind a 7 napi adagot, mielőtt egy új levelet kezdene meg.

Reggel

Este

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kalydeco 25 mg granulátum
ivacaftorum
Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAK KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 50 mg granulátum tasakban
ivacaftorum

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

50 mg ivakaftor granulátumot tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

56 db tasak

4 db különálló levél, amelyek mindegyike 14 db tasakot tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelően lágy állagú étellel vagy folyadékkal, és fogyassza el a teljes mennyiséget.

Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kísétkezés fogyasztása előtt vagy után.

A felbontáshoz itt húzza fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kalydeco 50 mg granulátum

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAKOT TARTALMAZÓ LEVÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 50 mg granulátum tasakban
ivacaftorum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg ivakaftor granulátumot tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

14 db tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelően lágy állagú étellel vagy folyadékkal, és fogyassza el a teljes mennyiséget.

Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kísétkezés fogyasztása előtt vagy után.

Használja fel mind a 7 napi adagot, mielőtt egy új levelet kezdene meg.

Reggel

Este

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kalydeco 50 mg granulátum
ivacaftorum
Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAK KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 75 mg granulátum tasakban
ivacaftorum

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

75 mg ivakaftor granulátumot tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

56 db tasak

4 db különálló levél, amelyek mindegyike 14 db tasakot tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelően lágy állagú étellel vagy folyadékkal, és fogyassza el a teljes mennyiséget.

Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kísétkezés fogyasztása előtt vagy után.

A felbontáshoz itt húzza fel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Kalydeco 75 mg granulátum

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TASAKOT TARTALMAZÓ LEVÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kalydeco 75 mg granulátum tasakban
ivacaftorum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg ivakaftor granulátumot tartalmaz tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban

14 db tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Használati utasítás

Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelően lágy állagú étellel vagy folyadékkal, és fogyassza el a teljes mennyiséget.

Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kísétkezés fogyasztása előtt vagy után.

Használja fel mind a 7 napi adagot, mielőtt egy új levelet kezdene meg.

Reggel

Este

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/782/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kalydeco 75 mg granulátum
ivacaftorum
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Kalydeco 75 mg filmtabletta Kalydeco 150 mg filmtabletta

ivakaftor (ivacaftorum)

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kalydeco és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kalydeco szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Kalydeco-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kalydeco-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kalydeco és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kalydeco az ivakaftor nevű hatóanyagot tartalmazza. Az ivakaftor a cisztikus fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) szintjén hat. A CFTR a sejtfelszínen csatornát képező fehérje, amely lehetővé teszi részecskék, például klorid bejutását, illetve kijutását a sejtből. Cisztikus fibrózisban (CF) szenvedőknél a *CFTR*-génben fellépő mutációk (lásd alább) következtében csökkent a klorid áramlása. Az ivakaftor abban segít, hogy bizonyos kóros CFTR-fehérjék gyakrabban nyíljanak meg, és ezáltal javuljon a klorid beáramlása a sejtbe, illetve kiáramlása a sejtől.

A Kalydeco tablettát az alábbiakra javallott:

- önmagában alkalmazva (monoterápia) cisztikus fibrózisban (CF) szenvedő, 25 kg vagy nagyobb testtömegű betegek számára, akiknél a *CFTR*-génen *R117H* mutáció vagy az alábbi kapuzási mutációk egyike áll fenn: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vagy *S549R*.
- tezakaftor/ivakaftor tablettával együtt alkalmazva olyan 6 éves és ennél idősebb CF-ban szenvedő betegek számára, akik a *CFTR*-génen két *F508del* mutációt hordoznak (az *F508del* mutációra nézve homozigóták), vagy akik *F508del* mutációt és bizonyos egyéb, a CFTR fehérje csökkent mennyiségét és/vagy csökkent működését eredményező mutációkat hordoznak (az *F508del* mutációra nézve heterozigóták, emellett reziduális funkció- [RF] mutációt hordoznak). Ha Önnek tezakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt írták fel a Kalydeco-t, olvassa el a vonatkozó Betegtájékoztatót. Fontos információkat tartalmaz a két gyógyszer szedésének módjáról.
- ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tablettával együtt alkalmazva olyan 6 éves és idősebb betegeknél, akiknél CF áll fenn, és legalább egy *F508del* mutációt hordoznak a *CFTR* génen. Ha a Kalydeco-t ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor alkalmazásával együtt rendelték Önnek,

olvassa el az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor betegájékoztatóját. Fontos információkat tartalmaz arról, hogy hogyan kell szedni ezt a két gyógyszert.

2. Tudnivalók a Kalydeco szedése előtt

Ne szedje a Kalydeco-t:

- ha allergiás az ivakaftorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kalydeco szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Beszéljen kezelőorvosával, ha májbetegsége van vagy volt korábban. Lehetséges, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön adagját.
- Egyes Kalydeco-t szedő (önmagában vagy tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt) betegek esetében emelkedett májenzimszinteket észleltek a vérben. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbi májproblémákra utaló tünetek bármelyikét észleli:
 - fájdalom vagy kényelmetlen érzés a has jobb felső területén;
 - a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése;
 - étvágytalanság;
 - hányinger vagy hányás;
 - sötét színű vizelet.

A kezelés előtt és annak során – különösen a kezelés első évében, és főleg, ha korábbi vérvizsgálatai magas májenzimszinteket mutattak – kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezteni, melyekkel a máj működését ellenőrzi.

- Beszéljen kezelőorvosával, ha vesebetegsége van vagy volt korábban.
- A Kalydeco alkalmazása (önmagában vagy tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor kezeléssel együtt) nem javasolt, ha Ön szervátültetésen esett át.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hormonális fogamzásgátlást alkalmaz – például a fogamzásgátló tablettát szedő nők. Ez azt jelentheti, hogy Önnél nagyobb a valószínűsége a bőrkiütések kialakulásának, mialatt a Kalydeco-t az ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt szedi.
- A látást nem befolyásoló szemlencse-rendellenességről (szürkehályog) számoltak be néhány Kalydeco-kezelésben (önmagában vagy tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor kezeléssel együtt) részesülő gyermeknél és serdülőnél. Kezelőorvosa elvégezethet néhány szemészeti vizsgálatot az ivakaftor-kezelés előtt és alatt.
- A Kalydeco csak abban az esetben alkalmazható (önmagában vagy tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor kezeléssel együtt), ha Ön az 1. pontban (Milyen típusú gyógyszer a Kalydeco és milyen betegségek esetén alkalmazható?) megadott mutációk egyikét hordozza a *CFTR* génen.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknek, mivel nem ismert, hogy az ivakaftor ezeknél a gyermekeknél biztonságos és hatásos-e.

Ne adja ezt a gyógyszert tezakافتor/ivakaftor-kombinációval együtt 6 évesnél fiatalabb gyermekeknek, illetve ivakaftor/tezakافتor/elexakaftor-kombinációval együtt 6 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mivel nem ismert, hogy biztonságos és hatásos-e számukra.

Egyéb gyógyszerek és a Kalydeco

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott vagy alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Kalydeco hatását, vagy fokozhatja a mellékhatások előfordulásának valószínűségét. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy módosítja az adagját, illetve több ellenőrző vizsgálatra lehet szükség.

- **Gombaellenes gyógyszerek** (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol és vorikonazol.
- **Antibiotikumok** (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a klaritromicin, eritromicin, rifampicin, rifabutin és telitromicin.
- **Epilepszia elleni gyógyszerek** (epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin.
- **Gyógynövénykészítmények**. Ezek közé tartozik a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).
- **Immunszuppresszív gyógyszerek** (szervátültetés után alkalmazzák). Ezek közé tartozik a ciklosporin, everolimusz, szirolimusz és takrolimusz.
- **Szívglükozidok** (bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a digoxin.
- **Véralvadásgátlók** (vérrögzépződés megelőzésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a warfarin.
- **Cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek**. Ezek közé tartozik a glimepirid és glipizid.
- **Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek**. Ezek közé tartozik a verapamil.

A Kalydeco egyidejű bevétele étellel és itallal

A Kalydeco-kezelés során kerülje a grépfrút tartalmú élelmiszereket, illetve italokat, mert ezek a szervezetében található ivakaftor mennyiségének növelésével fokozhatják a Kalydeco mellékhatásainak előfordulását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Terhesség alatt a Kalydeco alkalmazását lehetőség szerint jobb mellőzni, és kezelőorvosa segít annak eldöntésében, hogy mi a legjobb az Ön és gyermeke számára.

Nem ismert, hogy az ivakaftor kiválasztódik-e az anyatejbe. Ha gyermekét szoptatni szeretné, kérjen tanácsot kezelőorvosától a Kalydeco szedésének megkezdése előtt. Kezelőorvosa eldönti, hogy a szoptatás abbahagyását vagy az ivakaftor-terápia leállítását javasolja-e Önnek. Kezelőorvosa figyelembe fogja venni a szoptatás előnyét a gyermeke és a terápia előnyét az Ön esetén.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kalydeco szédülést okozhat. Ha szédül, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne kezeljen gépeket.

A Kalydeco laktózt és nátriumot tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Kalydeco kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Kalydeco-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Kezelőorvosa határozza meg az Ön számára megfelelő gyógyszert és adagot.

A Kalydeco adagolására vonatkozó utasítások az 1. táblázatban vannak megadva.

1. táblázat: Adagolási ajánlások

	Reggel	Este
Kalydeco monoterápiában		
6 éves és idősebb, ≥ 25 kg	Egy 150 mg-os Kalydeco tablettá	Egy 150 mg-os Kalydeco tablettá
Kalydeco tezakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt		
6 éves és idősebb, de 12 évesnél fiatalabb, < 30 kg	Egy 50 mg tezakaftor/75 mg ivakaftor tablettá	Egy 75 mg-os Kalydeco tablettá
6 éves és idősebb, de 12 évesnél fiatalabb, ≥ 30 kg	Egy 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor tablettá	Egy 150 mg-os Kalydeco tablettá
12 éves és idősebb	Egy 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor tablettá	Egy 150 mg-os Kalydeco tablettá
Kalydeco ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-kombinációval együtt		
6 éves és idősebb, de 12 évesnél fiatalabb, < 30 kg	Két 37,5 mg ivakaftor/25 mg tezakaftor/50 mg elexakaftor tablettá	Egy 75 mg-os Kalydeco tablettá
6 éves és idősebb, de 12 évesnél fiatalabb, ≥ 30 kg	Két 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tablettá	Egy 150 mg-os Kalydeco tablettá
12 éves és idősebb	Két, 75 mg ivakaftor/50 mg tezakaftor/100 mg elexakaftor tablettá	Egy 150 mg-os Kalydeco tablettá

A reggeli és esti adagot nagyjából 12 órás különbséggel, zsírtartalmú étellel vegye be.

Önök továbbra is szednie kell az összes egyéb, szokásos gyógyszerét, kivéve, ha kezelőorvosa bármelyik gyógyszer esetében a szedés abbahagyását javasolta.

Amennyiben közepesen súlyos vagy súlyos májműködési zavara van, kezelőorvosának esetleg csökkentenie kell az Ön tablettáinak adagját, mivel az Ön mája nem bontja le a gyógyszert olyan sebességgel, mint a normális májműködésű egyéneké.

Ez a gyógyszer szájon át alkalmazandó.

A tablettát egészben nyelje le. Ne törje el, ne rágja szét, illetve ne oldja fel a tablettákat! A Kalydeco tablettát olyan étellel vegye be, amely zsírt tartalmaz.

A zsírt tartalmazó ételek, illetve kisétkezések közé azok tartoznak, amelyek vajjal vagy olajjal készültek, illetve amelyek tojást tartalmaznak. Egyéb zsírtartalmú ételek a következők:

- sajt, teljes tej, teljes tejből készült tejtermékek, joghurt, csokoládé,
- húsok, olajos hal,
- avokádó, humusz vagy szója alapú termékek (tofu),
- olajos magvak, zsírt tartalmazó müzliszeletek vagy italok.

Ha az előírtnál több Kalydeco-t vett be

Mellékhatásokat tapasztalhat, köztük az alábbi, 4. pontban felsoroltakat. Amennyiben ez történik, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerésztől. Ha lehetséges, vigye magával a gyógyszert és ezt a betegtájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Kalydeco-t

Ha a bevétel esedékessége óta kevesebb mint 6 óra telt el, akkor vegye be a kihagyott adagot. Egyéb esetekben várja meg a következő adag bevételének megszokott idejét. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Kalydeco szedését

A Kalydeco-t addig kell szedni, amíg azt kezelőorvosa javasolja. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, kivéve, ha kezelőorvosa tanácsolja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Gyomor (hasi) fájdalom és a májenzimek szintjének megemelkedése a vérben.

Májbetegségek lehetséges jelei

CF-ban szenvedő betegeknél gyakran fordulnak elő emelkedett májenzimszintek a vérben, és ilyen esetekről a Kalydeco-t önmagában vagy tezakaftor/ivakaftor vagy ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor kombinációval együtt szedő betegeknél is beszámoltak.

A Kalydeco-t ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor kombinációval együtt szedő betegeknél májkárosodásról és a májműködés romlásáról számoltak be súlyos májbetegség esetében. A májműködés romlása súlyos mértékű lehet, és májátültetést tehet szükségessé.

Ez májbetegségeket jelezhet:

- fájdalom vagy kellemetlen érzés a felhas jobb oldalán,
- a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése,
- étvágytalanság,
- hányinger vagy hányás,
- sötét színű vizelet.

Azonnal **tájékoztassa** kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik tünetet tapasztalja.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések (egyszerű nátha), a torokfájást és orrdugulást is beleértve,
- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés,
- gyomorfájdalom vagy hasi fájdalom,
- a nyákban található baktériumok típusának megváltozása,
- emelkedett májenzimszintek (a máj terhelésének jelei),

- bőrkiütés.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- orrfolyás,
- fülfájás, kellemetlen érzés a fülben,
- fülszengés,
- vörösség a fül belsejében,
- belsőfül rendellenesség (szédülés vagy forgásérzés),
- pangó váladék az arcüregekben,
- piros torok,
- csomó az emlőben,
- hányinger,
- influenza,
- alacsony vércukorszint (hipoglikémia),
- kóros légzés (légszomj vagy nehézlégzés),
- fokozott bélgázképződés (flatulencia),
- pattanások (akné),
- bőrvizketés,
- megemelkedett kreatin-foszfokináz-szint (izomlebonlás jele), amely vérvizsgálattal mutatható ki.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- pangó váladék a fülben,
- az emlő gyulladása,
- az emlő megnagyobbodása férfiaknál,
- az emlőbimbó elváltozása és fájdalma,
- sípoló légzés,
- emelkedett vérnyomás.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a felnőtteknél megfigyeltékhez. A májenzimszintek emelkedése azonban gyakrabban fordul elő kisgyermekeknél.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kalydeco-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson és a tartály címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kalydeco?

A készítmény hatóanyaga az ivakaftor.

Kalydeco 75 mg filmtabletta

75 mg ivakaftort tartalmaz 75 mg-os filmtablettánként.

Kalydeco 150 mg filmtabletta

150 mg ivakaftort tartalmaz 150 mg-os filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, hipromellóz-acetát-szukcinát, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-lauril-szulfát (E487), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, és magnézium-sztearát.
- Bevonat: polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol (PEG 3350), talkum, indigókármin alumínium lakk (E132) és karnauba viasz.
- Jelölőfesték: sellak, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520) és koncentrált ammóniaoldat.

Lásd 2. pont vége – A Kalydeco laktózt és nátriumot tartalmaz.

Milyen a Kalydeco külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kalydeco 75 mg filmtabletta világoskék, kapszula alakú, 12,7 mm × 6,8 mm méretű, egyik oldalán fekete festékkel nyomtatott „V 75” jelzéssel ellátott, másik oldalán felirat nélküli tablettá.

Az alábbi kiszerezési egységekben kapható:

- 28 db filmtablettát tartalmazó, kártya formájú buborékcsomagolás.

A Kalydeco 150 mg filmtabletta világoskék, kapszula alakú, 16,5 mm × 8,4 mm méretű, egyik oldalán fekete festékkel nyomtatott „V 150” jelzéssel ellátott, másik oldalán felirat nélküli tablettá.

Az alábbi kiszerezési egységekben kapható:

- 28 db filmtablettát tartalmazó, kártya formájú buborékcsomagolás
- 56 db filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolás
- 56 db filmtablettát tartalmazó tartály

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Egyesült Királyság (Észak-Írország)

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésekre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Kalydeco 25 mg granulátum tasakban
Kalydeco 50 mg granulátum tasakban
Kalydeco 75 mg granulátum tasakban
ivakaftor (ivacaftorum)

Mielőtt gyermeke elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert a gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei a gyermekééhez hasonlóak.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kalydeco és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt gyermeke elkezdni szedni a Kalydeco-t
3. Hogyan kell szedni a Kalydeco-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kalydeco-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kalydeco és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kalydeco az ivakaftor nevű hatóanyagot tartalmazza. Az ivakaftor a cisztikus fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) szintjén hat. A CFTR a sejtfelszínen csatornát képező fehérje, amely lehetővé teszi részecskék, például klorid bejutását, illetve kijutását a sejtből. Cisztikus fibrózisban (CF) szenvedőknél a *CFTR*-génben fellépő mutációk (lásd alább) következtében csökkent a klorid áramlása. Az ivakaftor abban segít, hogy bizonyos kóros *CFTR*-fehérjék gyakrabban nyíljanak meg, és ezáltal javuljon a klorid beáramlása a sejtbe, illetve kiáramlása a sejtből.

A Kalydeco granulátum 4 hónapos és ennél idősebb, és 5 kg-nál súlyosabb, de 25 kg-nál alacsonyabb testtömegű, cisztikus fibrózisban (CF) szenvedő csecsemők és gyermekek kezelésére szolgál, akiknél a *CFTR*-géneken *R117H* mutáció vagy az alábbi kapuzási mutációk egyike áll fenn: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vagy *S549R*.

2. Tudnivalók, mielőtt gyermeke elkezdni szedni a Kalydeco-t

Ne szedje a Kalydeco-t:

- ha gyermeke allergiás az ivakaftorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, mielőtt gyermeke megkezdene a Kalydeco szedését.

- Beszéljen kezelőorvosával, ha gyermekének májbetegsége van vagy volt korábban. Lehetséges, hogy gyermeke kezelőorvosának módosítania kell az Ön gyermeke adagját.
- Egyes Kalydeco-t szedő betegek esetében emelkedett májenzimszinteket észleltek a vérben. Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, amennyiben az alábbi májproblémákra utaló tünetek bármelyikét észleli:
 - fájdalom vagy kényelmetlen érzés a has jobb felső területén;
 - a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése;
 - étvágytalanság;
 - hányinger vagy hányás;
 - sötét színű vizelet.

A kezelés előtt és annak során – különösen a kezelés első évében, és főleg, ha korábbi vérvizsgálatok magas májenzimszinteket mutattak – gyermeke kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végeztetni, melyekkel a máj működését ellenőrzi.

- Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének vesebetegsége van vagy volt korábban.
- A Kalydeco nem javasolt szervátültetésen átesett betegek számára.
- A látást nem befolyásoló szemlencse-rendellenességről (szürkehályog) számoltak be néhány gyermeknél és serdülőnél a kezelés alatt.

Gyermeke kezelőorvosa elvégeztethet néhány szemészeti vizsgálatot az ivakaftor-kezelés előtt és alatt.

Gyermekek

Ne adja ezt a gyógyszert 4 hónaposnál fiatalabb gyermekeknek, mivel nem ismert, hogy az ivakaftor ezeknél a gyermekeknél biztonságos és hatásos-e.

Egyéb gyógyszerek és a Kalydeco

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott vagy alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Néhány gyógyszer befolyásolhatja a Kalydeco hatását, vagy fokozhatja a mellékhatások előfordulásának valószínűségét. Különösen fontos, hogy tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, amennyiben gyermeke az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi. Gyermeke kezelőorvosa dönthet úgy, hogy módosítja gyermeke adagját, illetve arról, ha több ellenőrző vizsgálatra van szükség.

- **Gombaellenes gyógyszerek** (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol és vorikonazol.
- **Antibiotikumok** (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a klaritromicin, eritromicin, rifabutin, rifampicin és telitromicin.
- **Epilepszia elleni gyógyszerek** (epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a karbamazepin, a fenobarbitál és a fenitoin.
- **Gyógynövénykészítmények**. Ezek közé tartozik a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).
- **Immunszuppresszív gyógyszerek** (szervátültetés után alkalmazzák). Ezek közé tartozik a ciklosporin, everolimusz, szirolimusz és takrolimusz.
- **Szívglükozidok** (bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a digoxin.
- **Véralvadásgátlók** (vérrögképződés megelőzésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a warfarin.
- **Cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek**. Ezek közé tartozik a glimepirid és glipizid.
- **Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek**. Ezek közé tartozik a verapamil.

A Kalydeco egyidejű bevétele étellel és itallal

A Kalydeco-kezelés során kerülje a grépfrút tartalmú élelmiszerek, illetve italok adását gyermekének, mert ezek a gyermeke szervezetében található ivakaftor mennyiségének növelésével fokozhatják a Kalydeco mellékhatásainak előfordulását.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kalydeco szédülést okozhat gyermekénél. Ha gyermeke szédül, nem javasolt a kerékpározás vagy bármilyen egyéb, nagy figyelmet igénylő tevékenység végzése.

A Kalydeco laktózt és nátriumot tartalmaz.

Amennyiben gyermeke kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel gyermeke orvosát, mielőtt gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Kalydeco kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Kalydeco-t?

A gyógyszert mindig a gyermeke kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően adja gyermekének. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát.

Gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni a gyermeke számára szükséges adagot. Gyermeke továbbra is szednie kell az összes gyógyszerét, kivéve, ha a gyermek kezelőorvosa bármelyik gyógyszer esetében a szedés abbahagyását javasolta.

A Kalydeco adagolására vonatkozó ajánlásokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A 4 hónapos és idősebb gyermekek számára ajánlott adagolás

Életkor	Testtömeg	Adag	Teljes napi adag
4 hónapos és idősebb, de 6 hónaposnál fiatalabb	5 kg vagy több	Egy darab, 25 mg granulátumot tartalmazó Kalydeco tasak szájon át, 12 óránként zsírtartalmú étellel bevéve.	50 mg
6 hónapos és idősebb	5 kg vagy több, de 7 kg alatt	Egy darab, 25 mg granulátumot tartalmazó Kalydeco tasak 12 óránként zsírtartalmú étellel bevéve.	50 mg
	7 kg vagy több, de 14 kg alatt	Egy darab, 50 mg granulátumot tartalmazó Kalydeco tasak 12 óránként zsírtartalmú étellel bevéve.	100 mg
	14 kg vagy több, de 25 kg alatt	Egy darab, 75 mg granulátumot tartalmazó Kalydeco tasak 12 óránként zsírtartalmú étellel bevéve.	150 mg
	25 kg vagy több	Lásd a Kalydeco tableta Betegtájékoztatóját	

Amennyiben gyermekének májbetegsége van, gyermeke kezelőorvosának esetleg csökkentenie kell a Kalydeco adagját, mivel gyermeke mája nem fogja a gyógyszert olyan sebességgel lebontani, mint a normális májműködésű gyermekek mája.

- **Közepesen súlyos májműködési zavar 6 hónapos vagy idősebb gyermekeknél:** az adag a fenti táblázatban jelzett adag felére, tehát naponta egyszer egy tasakra csökkenthető.
- **Súlyos májműködési zavar 6 hónapos vagy idősebb gyermekeknél:** alkalmazása nem javasolt, ugyanakkor gyermeke kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy megfelelő-e gyermeke

számára a gyógyszer alkalmazása. Ha igen, ez esetben (a fenti táblázatban jelzett) adagot másnaponta egy tasakra kell csökkenteni.

- **Májműködési zavar 4-6 hónapos gyermekeknél:** alkalmazása nem javasolt, ugyanakkor gyermeke kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy megfelelő-e gyermeke számára a gyógyszer alkalmazása, és milyen adagot kell kapnia.

A Kalydeco szájon át alkalmazandó.

Mindegyik tasak kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

A Kalydeco adása a gyermeknek:

- Tartsa a tasakot úgy, hogy a felnyitást jelző vonal felül legyen.
- Óvatosan rázogassa meg a tasakot, hogy a tartalma leülepedjen.
- A felnyitást jelző vonal mentén tépje vagy vágja fel a tasakot.
- Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml, az életkornak megfelelő lágy étellel vagy folyadékkal. Az ételnek, illetve folyadéknak szobahőmérsékletűnek vagy alacsonyabb hőmérsékletűnek kell lennie. Az életkornak megfelelő lágy állagú ételek, illetve folyadékok közé tartozik például a gyümölcs- vagy zöldségpép, a joghurt, az almaszósz, a víz, a tej, az anyatej, a csecsemőtápszer vagy a gyümölcslé.
- Összekeverése után azonnal be kell adni a gyermeknek a készítményt. Ha ez nem lehetséges, akkor az összekeverést követő egy órán belül kell beadni. Gondoskodjon róla, hogy a keverék teljes egészében, azonnal elfogyasztásra kerüljön.
- Gyermekeének közvetlenül az adag bevétele előtt vagy közvetlenül utána zsírtartalmú ételt vagy kísétkezést kell fogyasztania (erre az alábbiakban található néhány példa).

A zsírt tartalmazó ételek, illetve kísétkezések közé azok tartoznak, amelyek vajjal vagy olajjal készültek, illetve amelyek tojást tartalmaznak. Egyéb zsírtartalmú ételek a következők:

- sajt, teljes tej, teljes tejből készült tejtermékek, joghurt, anyatej, csecsemőtápszer, csokoládé,
- húsok, olajos hal,
- avokádó, humusz, vagy szója alapú termékek (tofu),
- olajos magvak, zsírt tartalmazó müzliszeletek vagy italok.

Ha gyermeke az előírtnál több Kalydeco-t vett be

Gyermeke mellékhatásokat tapasztalhat, köztük az alábbi, 4. pontban felsoroltakat. Amennyiben ez történik, kérjen tanácsot gyermeke kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől. Ha lehetséges, vigye magával gyermeke gyógyszerét és ezt a betegtájékoztatót.

Ha elfelejtette beadni gyermekének a Kalydeco-t

Ha a bevétel esedékessége óta kevesebb mint 6 óra telt el, akkor adja be gyermekének a kihagyott adagot. Egyéb esetekben várja meg a következő adag bevételének megszokott idejét. Ne adjon be gyermekének kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Kalydeco adását gyermekének

A Kalydeco-t addig kell adnia gyermekének, amíg gyermeke kezelőorvosa javasolja. Ne hagyja abba a gyógyszer adását, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa tanácsolja. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Gyomor (hasi) fájdalom és a májenzimek szintjének megemelkedése a vérben.

Májbetegségek lehetséges jelei

CF-ban szenvedő betegeknél gyakran fordulnak elő emelkedett májenzimszintek a vérben. Ez májbetegségeket jelezhet:

- fájdalom vagy kellemetlen érzés a felhas jobb oldalán,
- a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése,
- étvágytalanság,
- hányinger vagy hányás,
- sötét színű vizelet.

Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke ezek bármelyikét tapasztalja.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések (egyszerű nátha), a torokfájást és orrdugulást is beleértve,
- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés,
- gyomortáji vagy hasi fájdalom,
- a nyákban található baktériumok típusának megváltozása,
- emelkedett májenzimszintek (a máj megterhelésének jelei),
- bőrkiütés.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- orrfolyás,
- fülfájás, kellemetlen érzés a fülben,
- fülcsengés,
- vörösség a fül belsejében,
- belsőfül rendellenesség (szédülés vagy forgásérzés),
- pangó váladék az arcüregekben,
- piros torok,
- csomó az emlőben.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- pangó váladék a fülben,
- az emlő gyulladása,
- az emlő megnagyobbodása férfiaknál,
- az emlőbimbó elváltozása és fájdalma.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a felnőtteknél megfigyeltékhez. A májenzimszintek emelkedése azonban gyakrabban fordul elő kisgyermekeknél.

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kalydeco-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a kártya formájú buborécsomagoláson és a tasakon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Összekeverése után a keverék egy órán át igazoltan megőrzi stabilitását.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kalydeco?

Kalydeco 25 mg granulátum tasakban:

A készítmény hatóanyaga az ivakaftor. 25 mg ivakaftort tartalmaz tasakonként.

Kalydeco 50 mg granulátum tasakban:

A készítmény hatóanyaga az ivakaftor. 50 mg ivakaftort tartalmaz tasakonként.

Kalydeco 75 mg granulátum tasakban:

A készítmény hatóanyaga az ivakaftor. 75 mg ivakaftort tartalmaz tasakonként.

Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz-acetát-szukcinát, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, mannit, szukralóz és nátrium-lauril-szulfát (E487).

Lásd 2. pont vége – A Kalydeco laktózt és nátriumot tartalmaz.

Milyen a Kalydeco külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A „Kalydeco 25 mg granulátum tasakban” készítmény fehér-törtfehér granulátum.

A „Kalydeco 50 mg granulátum tasakban” készítmény fehér-törtfehér granulátum.

A „Kalydeco 75 mg granulátum tasakban” készítmény fehér-törtfehér granulátum.

A granulátumok tasakban kerülnek forgalomba.

- 56 db tasakot tartalmazó kiserelés (4 db különálló levelet tartalmaz, melyek mindegyikében 14 db tasak található)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Egyesült Királyság (Észak-Írország)

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésekre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.