

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kalydeco 75 mg filmuhúðaðar töflur.
Kalydeco 150 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Kalydeco 75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af ivacaftori.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 83,6 mg af laktósa einhýdrati.

Kalydeco 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af ivacaftori.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 167,2 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Kalydeco 75 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbláar, hylkislega filmuhúðaðar töflur með áletruninni „V 75“ með svörtu bleki á annarri hliðinni en ómerktar á hinn (12,7 mm × 6,8 mm í umbreyttu töflulaga formi).

Kalydeco 150 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbláar, hylkislega filmuhúðaðar töflur með áletruninni „V 150“ með svörtu bleki á annarri hliðinni en ómerktar á hinn (16,5 mm × 8,4 mm í umbreyttu töflulaga formi).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kalydeco töflur eru ætlaðar:

- Sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá fullorðnum, unglíngum og börnum 6 ára og eldri sem vega 25 kg eða meira með slímseigjusjúkdóm (e. cystic fibrosis (CF)) sem eru með *R117H CFTR* stökkbreytingu eða eina af eftirfarandi stökkbreytingum sem hafa áhrif á opnun og lokun jónaganga (e. gating) (flokkur III) á geninu sem temprar leiðni yfir frumuhimnur þegar um slímseigjusjúkdóm er að ræða (e. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*)): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eða *S549R* (sjá kafla 4.4 og 5.1).

- Til samsettrar meðferðar með tezacaftor/ivacaftor töflum hjá fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri með slímseigjusjúkdóm og eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar eða eru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og hafa eina af eftirfarandi stökkbreytingum á *CFTR* geninu: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A →G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G →A, 3272-26A →G* og *3849+10kbC →T*.
- Til samsettrar meðferðar með ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor töflum hjá fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri með slímseigjusjúkdóm, sem hafa a.m.k. eina *F508del* stökkbreytingu á *CFTR* geninu (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Kalydeco skal eingöngu ávísað af læknum sem hafa reynslu af meðferð slímseigjusjúkdóms. Ef arfgerð sjúklingsins er óþekkt skal beita nákvæmri og viðurkenndri arfgerðar-greiningaraðferð áður en meðferð er hafin, til þess að staðfesta að um sé að ræða stökkbreytingu á *CFTR* geninu þar sem ábending um notkun er fyrir hendi (sjá kafla 4.1). Ákvarða skal fasa fjöl-T afbrigðisins sem greinst hefur með *R117H* stökkbreytinguna samkvæmt staðbundnum klínískum leiðbeiningum.

Skammtar

Skammta skal fullorðnum, unglingum og börnum 6 ára og eldri samkvæmt töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar

	Morgun	Kvöld
Ivacaftor sem einlyfjameðferð		
6 ára og eldri, ≥ 25 kg	Ein ivacaftor 150 mg tafla	Ein ivacaftor 150 mg tafla
Ivacaftor í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori		
6 ára til < 12 ára, < 30 kg	Ein tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg tafla	Ein ivacaftor 75 mg tafla
6 ára til < 12 ára, ≥ 30 kg	Ein tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tafla	Ein ivacaftor 150 mg tafla
12 ára og eldri	Ein tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tafla	Ein ivacaftor 150 mg tafla
Ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori		
6 ára til < 12 ára, < 30 kg	Tvær ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg töflur	Ein ivacaftor 75 mg tafla
6 ára til < 12 ára, ≥ 30 kg	Tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg töflur	Ein ivacaftor 150 mg tafla
12 ára og eldri	Tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg töflur	Ein ivacaftor 150 mg tafla

Taka skal morgun- og kvöldskammtinn með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili með fituríkum mat (sjá Lyfjagjöf).

Ef skammtur gleymist

Ef minna en 6 klst. eru liðnar frá morgun- eða kvöldskammtinum sem gleymdist, skal ráðleggja sjúklingnum að taka hann eins fljótt og mögulegt er og taka síðan næsta skammt á áætluðum tíma. Ef meira en 6 klst. hafa liðið frá því að skammturinn er venjulega tekinn, skal ráðleggja sjúklingnum að bíða fram að næsta áætluðum skammti.

Ráðleggja skal sjúklingum sem fá Kalydeco í samsettri meðferð að taka ekki meira en einn skammt af hvoru lyfi á sama tíma.

Samtímis notkun CYP3A-hemla

Þegar Kalydeco er gefið samhliða miðlungsöflugum eða öflugum CYP3A-hemlum, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori, skal minnka skammtinn (sjá töflu 2 fyrir ráðlagðan skammt). Aðlaga skal tímalengd á milli skammta eftir klínískri svörun og þoli (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Tafla 2: Skammtaráðleggingar samhliða notkun miðlungsöflugra eða öflugra CYP3A-hemla

	Miðlungsöflugir CYP3A hemlar	Öflugir CYP3A hemlar
Ivacaftor sem einlyfjameðferð		
6 ára og eldri, ≥ 25 kg	Ein morguntafla af ivacaftori 150 mg einu sinni á sólarhring. Enginn kvöldskammtur.	Ein morguntafla af ivacaftori 150 mg tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili. Enginn kvöldskammtur.
Ivacaftor í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori		
6 ára til < 12 ára, < 30 kg	Til skiptis á hverjum morgni: - ein tafla af tezacaftori 50 mg/ivacaftori 75 mg annan daginn - ein tafla af ivacaftori 75 mg hinn daginn Haldið áfram að gefa töflurnar til skiptis á hverjum degi. Enginn kvöldskammtur.	Ein morguntafla af tezacaftori 50 mg/ivacaftori 75 mg tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili. Enginn kvöldskammtur.
6 ára til < 12 ára, ≥ 30 kg	Til skiptis á hverjum morgni: - ein tafla af tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg einu sinni á dag annan daginn - ein tafla af ivacaftori 150 mg hinn daginn Haldið áfram að gefa töflurnar til skiptis á hverjum degi. Enginn kvöldskammtur.	Ein morguntafla af tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili. Enginn kvöldskammtur.
12 ára og eldri	Til skiptis á hverjum morgni: - ein tafla af tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg annan daginn - ein tafla af ivacaftori 150 mg hinn daginn Haldið áfram að gefa töflurnar til skiptis á hverjum degi. Enginn kvöldskammtur.	Ein morguntafla af tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili. Enginn kvöldskammtur.

	Miðlungsöflugir CYP3A hemlar	Öflugir CYP3A hemlar
Ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori		
6 ára til < 12 ára, < 30 kg	Til skiptis á hverjum morgni: - tvær töflur af ivacaftori 37,5 mg/tezacaftori 25 mg/elexacaftori 50 mg annan daginn - ein tafla af ivacaftori 75 mg hinn daginn Haldið áfram að gefa töflurnar til skiptis á hverjum degi. Enginn kvöldskammtur.	Tvær morguntöflur af ivacaftori 37,5 mg/tezacaftori 25 mg/elexacaftori 50 mg tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili. Enginn kvöldskammtur.
6 ára til < 12 ára, ≥ 30 kg	Til skiptis á hverjum morgni: - tvær töflur af ivacaftori 75 mg/tezacaftori 50 mg/elexacaftori 100 mg annan daginn - ein tafla af ivacaftori 150 mg hinn daginn Haldið áfram að gefa töflurnar til skiptis á hverjum degi. Enginn kvöldskammtur.	Tvær morguntöflur af ivacaftori 75 mg/tezacaftori 50 mg/elexacaftori 100 mg tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili. Enginn kvöldskammtur.
12 ára og eldri	Til skiptis á hverjum morgni: - tvær töflur af ivacaftori 75 mg/tezacaftori 50 mg/elexacaftori 100 mg annan daginn - ein tafla af ivacaftori 150 mg hinn daginn Haldið áfram að gefa töflurnar til skiptis á hverjum degi. Enginn kvöldskammtur.	Tvær morguntöflur af ivacaftori 75 mg/tezacaftori 50 mg/elexacaftori 100 mg tvisvar í viku, með um það bil 3 til 4 daga millibili. Enginn kvöldskammtur.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Mjög takmarkaðar upplýsingar eru fyrirleggjandi um aldraða sjúklinga sem fengu meðferð með ivacaftori (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori). Aðlögun skammta er ekki talin nauðsynleg fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 ml/mín. eða minni) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg fyrir ivacaftor sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A).

Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B) skal minnka skammtinn af ivacaftori sem einlyfjameðferð í 150 mg einu sinni á sólarhring.

Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) skal minnka skammtinn af ivacaftori sem einlyfjameðferð í 150 mg annan hvern dag eða sjaldnar.

Til notkunar sem kvöldskammtur í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori, sjá töflu 3 varðandi ráðleggingar um skömmtun.

Tafla 3: Ráðleggingar um skömmtun fyrir sjúklinga með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi

	Miðlungsmikil (Child Pugh flokkur B)	Veruleg (Child Pugh flokkur C)
Ivacaftor sem einlyfjameðferð		
6 ára og eldri, ≥ 25 kg	Ein morguntafla af ivacaftori 150 mg einu sinni á sólarhring. Enginn kvöldskammtur.	Notkun ekki ráðlögð nema gert sé ráð fyrir að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Við notkun: ein morguntafla af ivacaftori 150 mg annan hvern dag eða sjaldnar. Aðlaga skal tímalengd á milli skammta eftir klínískri svörun og þoli. Enginn kvöldskammtur.
Ivacaftor í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori		
6 ára til < 12 ára, < 30 kg	Ein morguntafla af tezacaftori 50 mg/ivacaftori 75 mg einu sinni á sólarhring. Enginn kvöldskammtur.	Notkun ekki ráðlögð nema gert sé ráð fyrir að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Við notkun: ein morguntafla af tezacaftori 50 mg/ivacaftori 75 mg einu sinni á sólarhring eða sjaldnar. Aðlaga skal tímalengd á milli skammta eftir klínískri svörun og þoli. Enginn kvöldskammtur.
6 ára til < 12 ára, ≥ 30 kg	Ein morguntafla af tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg einu sinni á sólarhring. Enginn kvöldskammtur.	Notkun ekki ráðlögð nema gert sé ráð fyrir að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Við notkun: ein morguntafla af tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg einu sinni á sólarhring eða sjaldnar. Aðlaga skal tímalengd á milli skammta eftir klínískri svörun og þoli. Enginn kvöldskammtur.
12 ára og eldri	Ein morguntafla af tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg einu sinni á sólarhring. Enginn kvöldskammtur.	Notkun ekki ráðlögð nema gert sé ráð fyrir að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Við notkun: ein morguntafla af tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg einu sinni á sólarhring eða sjaldnar. Aðlaga skal tímalengd á milli skammta eftir klínískri svörun og þoli. Enginn kvöldskammtur.

	Miðlungsmikil (Child Pugh flokkur B)	Veruleg (Child Pugh flokkur C)
Ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori		
6 ára til < 12 ára, < 30 kg	Notkun ekki ráðlögð. Aðeins skal íhuga notkun ef skýr læknisfræðileg þörf liggur fyrir og gert er ráð fyrir að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Ef notað: taka skal til skiptis tvær ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg töflur og eina ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg töflu á sólarhring. Enginn kvöldskammtur.	Á ekki að nota.
6 ára til < 12 ára, ≥ 30 kg	Notkun ekki ráðlögð. Aðeins skal íhuga notkun ef skýr læknisfræðileg þörf liggur fyrir og gert er ráð fyrir að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Ef notað: taka skal til skiptis tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg töflur og eina ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg töflu á sólarhring. Enginn kvöldskammtur.	Á ekki að nota.
12 ára og eldri	Notkun ekki ráðlögð. Aðeins skal íhuga notkun ef skýr læknisfræðileg þörf liggur fyrir og gert er ráð fyrir að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan.* Ef notað: taka skal til skiptis tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg töflur og eina ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg töflu á sólarhring. Enginn kvöldskammtur.	Á ekki að nota.*

* Sjá kafla 4.4 og 4.8

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ivacaftors hjá börnum yngri en 4 mánaða sem einlyfjameðferð, hvorki í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori hjá börnum yngri en 6 ára né í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori hjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Takmörkuð gögn eru fyrirliggjandi um sjúklinga sem eru 6 ára og yngri og eru með *R117H* stökkbreytingu í *CFTR* geninu. Fyrirliggjandi upplýsingum hjá sjúklingum 6 ára og eldri er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gefa skal sjúklingum leiðbeiningar um að kyngja töflunum heilum. Töflurnar má ekki tyggja, mylja eða brjóta áður en þær eru gleypar vegna þess að engin klínísk gögn eru fyrirbyggjandi sem styðja aðrar aðferðir við lyfjagjöf.

Ivacaftor töflur á að taka með fituríkum mat.

Forðast skal mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eingöngu sjúklingar með slímseigjusjúkdóm sem höfðu *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* stökkbreytingu (flokkur III), sem hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga, *G970R* eða *R117H* stökkbreytingu á að minnsta kosti einni samsætu *CFTR* gensins voru teknir inn í rannsóknir 1, 2, 5 og 6 (sjá kafla 5.1).

Fjórir sjúklingar með *G970R* stökkbreytinguna voru teknir inn í rannsókn 5. Hjá þremur af fjórum sjúklingum var breyting á klóríðjónapéttni í svita <5 mmól/l en þessi hópur sýndi ekki klínískt mikilvæga breytingu til batnaðar á FEV₁ eftir 8 vikna meðferð. Ekki var hægt að sýna fram á klíníska verkun hjá sjúklingum með *G970R* stökkbreytinguna á *CFTR* geninu (sjá kafla 5.1).

Samkvæmt niðurstöðum varðandi verkun í 2. stigs rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingar á *CFTR* geninu var enginn tölfræðilega marktækur munur á FEV₁ á 16 vikna meðferðartímabili hjá þeim sem fengu ivacaftor samanborið við þá sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1). Því er ekki mælt með notkun ivacaftor sem einlyfjameðferð hjá þeim sjúklingum.

Færri sönnunargögn um jákvæða virkni ivacaftor liggja fyrir hjá sjúklingum með R117H-7T stökkbreytingu sem tengdist minna alvarlegum sjúkdómi í rannsókn 6 (sjá kafla 5.1).

Ekki skal ávísa ivacaftori í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori handa sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og hafa aðra stökkbreytingu á *CFTR* geninu sem ekki er talin upp í kafla 4.1.

Hækkuð gildi transamínasa og lifrarskaði

Tilkynnt hefur verið um lifrabilun sem leiddi til ígræðslu hjá sjúklingi með skorpulifur og portæðarháþrýsting á meðan hann fékk ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori. Notið með varúð hjá sjúklingum sem eru með langt genginn lifrarsjúkdóm (t.d. skorpulifur, portæðarháþrýsting) og aðeins ef búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Ef lyfið er notað hjá þessum sjúklingum skal hafa náði eftirlit með þeim eftir að meðferðin er hafin (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Miðlungsmikil aukning transamínasa (alanín transamínasa [ALAT] eða aspartat transamínasa [ASAT]) er algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Transamínasahækkningar hafa komið fram hjá sumum sjúklingum á ivacaftor sem einlyfjameðferð og á samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori. Hjá sjúklingum sem taka ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori hafa þessar hækkningar stundum verið tengdar við samhliða hækkun á heildarbiluríbini. Því er mælt með því að leggja mat á transamínasa (ALAT og

ASAT) og heildarbílirúbín hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með ivacaftori er hafin, á 3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það. Hjá öllum sjúklingum með sögu um lifrarsjúkdóm eða transamínasahækkunar skal íhuga tíðara eftirlit með lifrarprófum. Ef verulegar transamínasahækkunar koma fyrir (t.d. sjúklingar eru með ALAT eða ASAT hærra en 5-föld eðlileg efri mörk, eða ALAT eða ASAT hærra en 3-föld eðlileg efri mörk og bílirúbín hærra en 2-föld eðlileg efri mörk) skal gera hlé á meðferð og hafa náðið eftirlit með rannsóknaniðurstöðum þar til gildin eru aftur innan eðlilegra marka. Eftir að transamínasahækkunar hafa gengið til baka skal íhuga ávinning og áhættu af því að hefja meðferð að nýju (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með notkun ivacaftors, hvorki sem einlyfjameðferð né í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi nema ávinningur af meðferðinni sé talinn veða þyngra en áhættan. Ekki skal meðhöndla sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi með ivacaftori í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori (sjá töflu 3 og kafla 4.2 og 5.2).

Ekki er mælt með notkun ivacaftors í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Aðeins skal íhuga meðferð ef skýr læknisfræðileg þörf liggur fyrir og búist er við að ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Ef það er notað, skal nota það með varúð í minni skammti (sjá töflu 3 og kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun ivacaftors, hvort sem um er að ræða einlyfjameðferð eða samsetta meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori, hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Líffæraþegar

Ivacaftor hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með slímseigjusjúkdóm og hafa gengist undir líffæraígræðslu, hvorki sem einlyfjameðferð né í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori. Því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá líffæraþegum. Sjá milliverkanir við cýklósporín eða takrólímus í kafla 4.5.

Útbrot

Tíðni útbrotá við notkun ivacaftors í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori var hærra hjá konum en körlum, einkum hjá konum sem notuðu hormónagetnaðarvörn. Ekki er hægt að útiloka þátt hormónalyfja til getnaðarvarnar við myndun útbrotá. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með ivacaftori í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori og hormónalyfjum til getnaðarvarnar hjá sjúklingum sem nota hormónalyf til getnaðarvarnar sem fá útbrot. Eftir að útbrotin hafa gengið til baka skal íhuga hvort viðeigandi sé að hefja meðferð á ný með ivacaftori í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori, án hormónalyfja til getnaðarvarnar. Ef útbrotin koma ekki fram á ný, má íhuga að halda áfram notkun hormónalyfja til getnaðarvarnar (sjá kafla 4.8).

Milliverkanir við önnur lyf

CYP3A-virkjar

Samhliða notkun CYP3A-virkja dregur verulega úr útsetningu fyrir ivacaftori og búist er við að það dragi úr útsetningu fyrir elexacaftori og tezacaftori, sem mögulega getur leitt til minni verkunar ivacaftors, því er gjöf ivacaftors (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferðaráætlun með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) samhliða öflugum CYP3A-virkjum ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

CYP3A-hemlar

Útsetning fyrir ivacaftori, tezacaftori og elexacaftori eykst þegar það er gefið samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum. Aðlaga þarf skammtinn af ivacaftori (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferðaráætlun með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) þegar það er notað samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum (sjá töflu 2 og kafla 4.2 og 4.5).

Börn

Greint hefur verið frá tilvikum um ógagnsæi/ský á augasteini, sem ekki er meðfætt og hefur ekki áhrif á sjón, hjá börnum sem voru á meðferð með ivacaftori og meðferðum sem innihéldu ivacaftor. Þó að aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum tilvikum (svo sem notkun barkstera og útsetning fyrir geislun), er ekki hægt að útiloka að mögulega áhættu megi rekja til meðferðar með ivacaftori. Mælt er með augnskoðun við upphaf meðferðar og með reglulegu millibili hjá börnum sem byrja á meðferð með ivacaftori, hvort sem um er að ræða einlyfjameðferð eða samsetta meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori (sjá kafla 5.3).

Laktósainnihald

Kalydeco inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeyningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ivacaftor er hvarfefni CYP3A4 og CYP3A5. Það er veikur hemill á CYP3A og P-gp og getur verið hemill á CYP2C9. *In vitro* rannsóknir sýndu að ivacaftor er ekki hvarfefni P-gp.

Lyf sem hafa áhrif á lyfjahvörf ivacaftors

CYP3A-virkjar

Samhliða gjöf ivacaftors og rífampicíns, sem er öflugur CYP3A-virkir, dró úr útsetningu fyrir ivacaftori (AUC) um 89% og minnkaði útsetningu fyrir hýdroxýmetýl-ivacaftori (M1) í minna mæli en fyrir ivacaftori. Því er ekki mælt með gjöf ivacaftors (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) samhliða öflugum CYP3A-virkjum svo sem rífampicíni, rífabútíni, fenóbarbítali, karbamazepíni, fenýtóíni og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með skammtaaðlögun þegar ivacaftor (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) er notað samhliða miðlungsöflugum eða vægum CYP3A-virkjum.

CYP3A-hemlar

Ivacaftor er næmt CYP3A hvarfefni. Gjöf lyfsins samhliða ketókónazóli, sem er öflugur CYP3A-hemill, jók útsetningu fyrir ivacaftori (flatarmál undir ferli [AUC]) 8,5-falt og jók útsetningu fyrir M1 í minna mæli en fyrir ivacaftori. Mælt er með því að minnka skammtinn af ivacaftori (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A-hemlum, svo sem ketókónazóli, ítrakónazóli, posakónazóli, vorikónazóli, telitrómýcíni og claritrómýcíni (sjá töflu 2 og kafla 4.2 og 4.4).

Samhliða gjöf flúkónazóls, sem er meðalöflugur hemill á CYP3A, jók útsetningu fyrir ivacaftori 3-falt og jók útsetningu fyrir M1 í minna mæli en fyrir ivacaftori. Mælt er með því að minnka skammtinn af ivacaftori (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) hjá sjúklingum sem taka miðlungsöfluga CYP3A-hemla samhliða, svo sem flúkónazól, erýtrómýcín og verapamíl (sjá töflu 2 og kafla 4.2 og 4.4).

Sé ivacaftor tekið inn með greipaldinsafa, sem inniheldur eitt eða fleiri efni sem eru meðalöflugir hemlar á CYP3A, getur það aukið útsetningu fyrir ivacaftori. Því skal forðast mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð með ivacaftori (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) stendur (sjá kafla 4.2).

Hugsanlegar milliverkanir ivacaftors við flutningsprótein

In vitro rannsóknir sýndu að ivacaftor er ekki hvarfefni OATP1B1 eða OATP1B3. Ivacaftor og umbrotsefni þess eru hvarfefni BCRP *in vitro*. Vegna mikils eðlislægs gegndræpis og vegna þess hve litlar líkur eru á að BCRP hemlar útskiljst óbreyttir er ekki búist við að samhliða gjöf þeirra breyti útsetningu fyrir ivacaftori og M1-IVA auk þess sem ekki er búist við að hugsanlegar breytingar á útsetningu fyrir M6-IVA skipti máli klínískt.

Cíprófloxasín

Samhliða gjöf cíprófloxasíns og ivacaftors hafði ekki áhrif á útsetninguna fyrir ivacaftori. Ekki er þörf á aðlögun skammta þegar ivacaftor (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) er gefið samhliða cíprófloxasíni.

Lyf sem ivacaftor hefur áhrif á

Gjöf ivacaftors getur aukið altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru næm hvarfefni CYP2C9 og/eða P-gp og/eða CYP3A, en það getur aukið eða lengt meðferðarverkun þeirra og aukaverkanir.

CYP2C9 hvarfefni

Ivacaftor getur verið hemill á CYP2C9. Því er mælt með eftirliti með INR (International Normalised Ratio) meðan á samhliða meðferð warfaríns og ivacaftors (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) stendur. Útsetning getur verið aukin fyrir öðrum lyfjum svo sem glímepíríði og glípízíði og gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru notuð.

Dígoxín og önnur P-gp hvarfefni

Gjöf samhliða dígoxíni, næmu P-gp hvarfefni, jók útsetningu fyrir dígoxíni 1,3-falt sem er í samræmi við væga hömlun á P-gp af völdum ivacaftors. Gjöf ivacaftors (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) getur aukið altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru næm hvarfefni P-gp, sem getur aukið eða lengt meðferðaráhrif þeirra sem og aukaverkanir. Ráðlagt er að gæta varúðar og viðhafa viðeigandi eftirlit við notkun samhliða dígoxíni eða öðrum hvarfefnum P-gp með þröngt lækningalegt bil, svo sem cíklósporíni, everólímus, sírólímus og takrólímus.

CYP3A hvarfefni

Gjöf lyfsins samhliða mídazólami (til inntöku), sem er næmt CYP3A hvarfefni, jók útsetningu fyrir mídazólami 1,5-falt, sem samræmist því að ivacaftor valdi vægri hömlun á CYP3A. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta CYP3A hvarfefna svo sem mídazólams, alprazólams, díazepams eða tríazólams þegar þau eru gefin samhliða ivacaftori (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori).

Hormónalyf til getnaðarvarnar

Rannsókn á ivacaftori (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) ásamt estrógen/prógesterón getnaðarvarnartöflum til inntöku sýndi engin marktæk áhrif á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjum til inntöku. Því er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun ivacaftors á meðgöngu. Dýrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun ivacaftors á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ivacaftor og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að ivacaftor skilst út í mjólk hjá mjólkandi kvenkyns rottum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með ivacaftori.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ivacaftors á frjósemi hjá mönnum. Ivacaftor hafði áhrif á frjósemi hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ivacaftor hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ivacaftor getur valdið sundli (sjá kafla 4.8) og því skal ráðleggja sjúklingum sem finna fyrir sundli að stunda ekki akstur og nota ekki vélar fyrir en einkennin hafa horfið.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggislýsingu

Algengustu aukaverkanir sem komið hafa fram hjá sjúklingum 6 ára og eldri eru höfuðverkur (23,9%), verkur í koki (22,0%), sýking í efri hluta öndunarfæra (22,0%), nefstífla (20,2%), kviðverkir (15,6%), nefkoksþólga (14,7%), niðurgangur (12,8%), sundl (9,2%), útbrot (12,8%) og bakteríur í hráka (12,8%). Transamínasahækkunar komu fyrir hjá 12,8% sjúklinga sem fengu meðferð með ivacaftori samanborið við 11,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum frá 2 ára til allt að 6 ára voru algengustu aukaverkanirnar nefstífla (26,5%), sýking í efri hluta öndunarfæra (23,5%), transamínasahækkunar (14,7%), útbrot (11,8%) og bakteríur í hráka (11,8%).

Alvarlegar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor voru m.a. kviðverkir og transamínasahækkunar (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 4 sýnir aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum á ivacaftor sem einlyfjameðferð (samanburðarrannsóknum með lyfleysu og rannsóknum án samanburðar) þar sem tímalengd útsetningar fyrir ivacaftori var á bilinu 16 vikur til 144 vikur. Aðrar aukaverkanir til viðbótar sem komu fram við meðferð með ivacaftori í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori og/eða í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori eru einnig sýndar í töflu 4. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðniflokkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Mjög algengar
	Nefkoxsbólga	Mjög algengar
	Inflúensa [†]	Algengar
	Nefslímhúðarbólga	Algengar
Efnaskipti og næring	Blóðsykurlækkun [†]	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl	Mjög algengar
Eyru og vöfundarhús	Eyrnaverkur	Algengar
	Óþægindi í eyrum	Algengar
	Eyrnasuð	Algengar
	Blóðsókn í hljóðhimnu	Algengar
	Truflun á starfsemi bogaganga (e. vestibular disorder)	Algengar
	Eyrnastífla	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki	Mjög algengar
	Nefstífla	Mjög algengar
	Óeðlileg öndun [†]	Algengar
	Nefrennsli [†]	Algengar
	Skútabólga	Algengar
	Roði í koki	Algengar
	Önghljóð [†]	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Kviðverkir	Mjög algengar
	Niðurgangur	Mjög algengar
	Verkur í efri hluta kviðar [†]	Algengar
	Vindgangur [†]	Algengar
	Ógleði [*]	Algengar
Lifur og gall	Transamínasahækkunir	Mjög algengar
	Hækkun á alanín amínótransferasa [†]	Algengar
	Hækkun á aspartat amínótransamínasa [†]	Algengar
	Lifarskaði [^]	Tíðni ekki þekkt
	Hækkun á heildarbilirúbíni [^]	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Útbrot	Mjög algengar
	Þrymlabólur [†]	Algengar
	Kláði [†]	Algengar
Æxlunarfæri og brjóst	Fyrirferð í brjósti	Algengar
	Bólgumyndun í brjóstum	Sjaldgæfar
	Brjóstastækkun hjá körlum	Sjaldgæfar
	Kvillar í geirvörtu	Sjaldgæfar

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðniflokkun
	Verkur í geirvörtu	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Bakteríur í hráka	Mjög algengar
	Hækkaður kreatínínasi í blóði [†]	Algengar
	Hækkaður blóðþrýstingur [†]	Sjaldgæfar

* Aukaverkanir og tíðni sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á ivacaftori í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori.

[†] Aukaverkanir og tíðni sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á ivacaftori í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori.

[^] Lífarskaði (hækkun á ALAT og ASAT og heildarbilirúbíni) sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu við notkun ivacaftors í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori. Þetta náði einnig til lifrabílnar sem leiddi til ígræðslu hjá sjúklingi með skorpulífur og portæðaháþrýsting. Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Transamínasahækkunir

Meðan á 48 vikna samanburðarrannsóknum 1 og 2 með lyfleysu á ivacaftor sem einlyfjameðferð stóð, hjá sjúklingum á aldrinum 6 ára og eldri, var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8, >5 eða >3-föld eðlileg efri mörk, 3,7%, 3,7% og 8,3% hjá sjúklingum á ivacaftori og 1,0%, 1,9% og 8,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tveir sjúklingar, annar á lyfleysu og hinn á ivacaftori hættu meðferðinni til frambúðar vegna hækkunar transamínasa, báðir með gildi >8-föld eðlileg efri mörk. Hækkun transamínasa >3-föld eðlileg efri mörk ásamt hækkun á heildarbilirúbíni >1,5-föld eðlileg efri mörk átti sér ekki stað hjá neinum sjúklinganna sem fengu ivacaftor. Hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor gengu hækkunir transamínasa allt að 5-földum eðlilegum efri mörkum oftast til baka án þess að hlé væri gert á meðferð. Hlé var gert á meðferð hjá flestum sjúklinganna sem voru á meðferð með ivacaftori og fengu hækkunir transamínasa >5-föld eðlileg efri mörk. Í öllum tilvikum þar sem hlé var gert á meðferð vegna hækkana transamínasa og meðferð síðan hafin að nýju, var hægt að hefja meðferð með ivacaftori aftur með góðum árangri (sjá kafla 4.4).

Meðan á 3. stigs rannsóknunum á tezacaftor/ivacaftor með samanburði við lyfleysu stóð (allt að 24 vikur), var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8, >5 eða >3-föld eðlileg efri mörk, 0,2%, 1,0% og 3,4% hjá sjúklingum á tezacaftori/ivacaftori og 0,4%, 1,0% og 3,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Einn sjúklingur (0,2%) á meðferð og 2 sjúklingar (0,4%) á lyfleysu hættu meðferðinni til frambúðar vegna hækkunar transamínasa. Hækkun transamínasa >3-föld eðlileg efri mörk ásamt hækkun á heildarbilirúbíni >2-föld eðlileg efri mörk átti sér ekki stað hjá neinum sjúklinganna sem fengu tezacaftor/ivacaftor.

Meðan á 24 vikna, 3. stigs rannsókninni á ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori með samanburði við lyfleysu stóð, voru gildin 1,5%, 2,5% og 7,9% hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor og 1,0%, 1,5% og 5,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni aukaverkunarinnar transamínasahækkun var 10,9% hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori og 4,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tilkynnt hefur verið um tilfelli eftir markaðssetningu þar sem meðferð var hætt vegna hækkunar transamínasa (sjá kafla 4.4).

Útbrot

Útbrot, almennt væg eða miðlungsmikil, hafa komið fram við notkun ivacaftors í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori og komu oft fram hjá kvenkyns sjúklingum (16,3%) og hjá konum sem notuðu hormónagetnaðarvörn (20,5%). Sjá kafla 4.4.

Hækkun á kreatínínasa

Hækkunir á kreatínínasa sem voru almennt skammvinnar og einkennalausar komu fram hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori og leiddu ekki til þess að meðferð væri hætt.

Hækkaður blóðþrýstingur

Hækkun frá upphafsgildi á meðalslagbilsþrýstingi sem nam 3,5 mmHg og meðalhlébilþrýstingi sem nam 1,9 mmHg kom fram hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori.

Börn

Öryggisupplýsingarnar um ivacaftor sem einlyfjameðferð voru metnar hjá 6 sjúklingum á aldrinum 4 mánaða til allt að 6 mánaða, 11 sjúklingum á aldrinum 6 mánaða til allt að 12 mánaða, 19 sjúklingum á aldrinum 12 mánaða til allt að 24 mánaða, 34 sjúklingum á aldrinum 2 ára til allt að 6 ára, 61 sjúklingi á aldrinum 6 ára til allt að 12 ára og 94 sjúklingum á aldrinum 12 ára til allt að 18 ára.

Almennt er samræmi á milli öryggislýsinga fyrir ivacaftor (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð) hjá börnum og hjá fullorðnum sjúklingum.

Tíðni transamínasahækkana (ALAT eða ASAT) sem kom fram í rannsóknum 2, 5 og 6 (sjúklingar á aldrinum 6 ára til allt að 12 ára), rannsókn 7 (sjúklingar á aldrinum 2 ára til allt að 6 ára) og rannsókn 8 (sjúklingar á aldrinum 6 mánaða til allt að 24 mánaða) er lýst í töflu 5. Í rannsóknunum með samanburði við lyfleysu var tíðni transamínasahækkana sambærileg í meðferðum með ivacaftori (15,0%) og lyfleysu (14,6%). Hæstu gildi lifrarprófa voru almennt hærri hjá börnum heldur en hjá eldri sjúklingum. Hjá öllum sjúklingahópum lækkuðu hæstu gildi lifrarprófa aftur niður í upphafsgildi eftir að hlé var gert á lyfjagjöf og í nánast öllum tilvikum þar sem gert var hlé á lyfjagjöf vegna hækkaðra transamínasa og henni síðan haldið áfram, var hægt að hefja gjöf ivacaftors að nýju með góðum árangri (sjá kafla 4.4). Tilvik sem bentu til jákvæðrar endurútsætningar (e. positive rechallenge) sáust. Í rannsókn 7 var meðferð með ivacaftori hætt til frambúðar hjá einum sjúklingi. Í rannsókn 8 fékk enginn sjúklinganna hækkun á heildarbilrúbíni eða hætti á meðferð með ivacaftori vegna transamínasahækkana í hvorugum aldurshópnum (sjá meðhöndlun hækkaðra transamínasa í kafla 4.4).

Tafla 5: Transamínasahækkunir hjá sjúklingum á aldrinum 4 mánaða til < 12 ára sem fengu ivacaftor sem einlyfjameðferð

	n	% sjúklinga > 3 × eðlileg efri mörk	% sjúklinga > 5 × eðlileg efri mörk	% sjúklinga > 8 × eðlileg efri mörk
6 til < 12 ára	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 til < 6 ára	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 til < 24 mánaða	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 til < 12 mánaða	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 til < 6 mánaða	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun ivacaftors. Meðferð við ofskömmun felst í almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirliti með lífsmörkum, lifrarprófum og klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur öndunarfæralyf, ATC-flokkur: R07AX02

Verkunarháttur

Ivacaftor eflir CFTR próteinið, þ.e. *in vitro* eykur ivacaftor opnun CFTR jónaganga og þar með eykst klóríðjónaflæði þegar um er að ræða tilteknar stökkbreytingar sem hafa áhrif á opnun og lokun jónaganga (sem taldar eru upp í kafla 4.1) sem valda minni líkum á jónaganga-opnun samanborið við eðlilegt CFTR. Ivacaftor jók einnig líkur á jónaganga-opnun þegar um er að ræða *R117H-CFTR*, þar sem líkur á jónaganga-opnun eru minnkaðar (e. gating) og minnkaða leiðni um göngin. *G970R* stökkbreytingin veldur galla í splæsingu sem leiðir til þess að lítið sem ekkert CFTR prótein verður á yfirborði frumunnar sem gæti útskýrt niðurstöðurnar hjá einstaklingum með þessa stökkbreytingu í rannsókn 5 (sjá Lyfhrif og Verkun og Öryggi).

In vitro svörun í tilraunum á himnubútum (e. single channel patch clamp) úr nagdýrafrumum sem tjá stökkbreytt CFTR prótein samsvarar ekki endilega *in vivo* svörun m.t.t. lyfhrifa (t.d. klóríðjónaþéttni í svita) eða klínísku ávinnings. Nákvæmur verkunarháttur þess að ivacaftor lengir gangavirkni eðlilegra og sumra stökkbreyttra CFTR próteina í þessu ferli hefur ekki verið að fullu skýrður.

Lyfhrif

Ivacaftor sem einlyfjameðferð

Í rannsóknum 1 og 2 hjá sjúklingum með *G551D* stökkbreytinguna á einni samsætu *CFTR* gensins, leiddi ivacaftor til skjótrar (15 daga), verulegrar (meðalbreyting á klóríðjónaþéttni í svita frá upphafsmælingu til og með 24. viku var -48 mmól/l [95% CI -51, -45] og -54 mmól/l [95% CI -62, -47], í hvoru tilviki fyrir sig), og viðvarandi (í 48 vikur) lækkunar á klóríðjónaþéttni í svita.

Í rannsókn 5, 1. hluta hjá sjúklingum sem höfðu stökkbreytingu sem ekki var *G551D* stökkbreyting sem hefur áhrif á opnun jónaganga, (e. non-*G551D* gating mutation) á *CFTR* geninu, leiddi meðferð með ivacaftori til skjótrar (15 daga) og verulegrar meðalbreytingar frá upphafsgildi á klóríðjónaþéttni í svita, um -49 mmól/l (95% CI -57, -41) meðan á 8-vikna meðferð stóð. Hins vegar var heildarbreytingin á klóríðjónaþéttni í svita í 8. viku, hjá sjúklingum með *G970R-CFTR* stökkbreytinguna, að meðaltali (staðalfrávik) -6,25 (6,55) mmól/l. Svipaðar niðurstöður og í 1. hluta sáust í 2. hluta rannsóknarinnar. Við læknisheimsókn til eftirfylgni eftir 4 vikur (4 vikum eftir að gjöf ivacaftors lauk) stefndu meðalgildi klóríðjónaþéttni í svita hjá hverjum hópi fyrir sig í átt að þeim gildum sem mældust fyrir meðferð.

Í rannsókn 6 hjá sjúklingum á aldrinum 6 ára eða eldri með slímseigjusjúkdóm sem höfðu *R117H* stökkbreytingu á *CFTR* geninu, var munurinn milli meðferða á meðalbreytingu eftir 24 vikur frá upphafi á klóríðjónaþéttni í svita að meðaltali -24 mmól/l (95% CI -28, -20). Í greiningum á undirhópi eftir aldri, var munurinn milli meðferða -21,87 mmól/l (95% CI: -26,46; -17,28) hjá sjúklingum 18 ára og eldri og -27,63 mmól/l (95% CI: -37,16; -18,10) hjá sjúklingum á aldrinum 6-11 ára. Tveir sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára voru skráðir í rannsóknina.

Ivacaftor í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori

Hjá sjúklingum sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar var meðferðarmunurinn á milli ivacaftors í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori og lyfleysu hvað varðar heildarbreytingu á klóríðjónaþéttni í svita frá upphafi til og með 24. viku að meðaltali -10,1 mmól/l (95% CI: -11,4; -8,8).

Hjá sjúklingum sem voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni, var meðferðarmunurinn á milli tezacaftors/ivacaftors og lyfleysu hvað varðar heildarbreytingu á klóríðjónaþéttni í svita frá upphafi til og með 8. viku að meðaltali -9,5 mmól/l (95% CI: -11,7; -7,3) og -4,5 mmól/l (95% CI: -6,7; -2,3) á milli ivacaftors og lyfleysu.

Hjá sjúklingum á aldrinum 6 ára til allt að 12 ára sem voru arfhreinir eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni, var meðferðarmunurinn innan hópans hvað varðar heildarbreytingu á klóríðjónaþéttni í svita frá upphafi í 8. viku að meðaltali -12,3 mmól/l (95% CI: -15,3; -9,3) í tezacaftor/ivacaftor hópnum.

Ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori

Hjá sjúklingum með *F508del* stökkbreytingu á einni samsætu og stökkbreytingu á annarri samsætu sem áætlað að annaðhvort myndast ekkert CFTR prótein eða CFTR prótein sem flytur ekki klóríð og svarar ekki ivacaftori og tezacaftori/ivacaftori (stökkbreyting með lágmarksvirkni) *in vitro*, reyndist munurinn á meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori samanborið við lyfleysu hvað varðar heildarbreytingu á klóríðjónaþéttni í svita til og með viku 24 vera -41,8 mmól/l (95% CI: -44,4; -39,3).

Hjá sjúklingum sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar reyndist munurinn á meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori samanborið við tezacaftor/ivacaftor hvað varðar heildarbreytingu á klóríðjónaþéttni í svita frá upphafi að viku 4 vera -45,1 mmól/l (95% CI: -50,1; -40,1).

Hjá sjúklingum sem eru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar á annarri samsætunni með galla í jónagöngum eða CFTR afgangsvirkni, reyndist munurinn á meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori samanborið við samanburðarhópinn (hópur sem fékk ivacaftor einlyfjameðferð ásamt tezacaftori/ivacaftori) hvað varðar heildarbreytingu á klóríðjónaþéttni í svita frá upphafi til og með viku 8 vera -23,1 mmól/l (95% CI: -26,1; -20,1).

Hjá sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni, var heildarbreyting á klóríðjónaþéttni í svita frá upphafsgildi (n=62) að viku 24 (n=60) að meðaltali -60,9 mmól/l (95% CI: -63,7, -58,2)*. Heildarbreyting á klóríðjónaþéttni í svita frá upphafsgildi að viku 12 (n=59) var -58,6 mmól/l (95% CI: -61,1, -56,1).

* Ekki voru tiltæk gögn fyrir allar eftirfylgniheimsóknir fyrir alla þátttakendur sem tóku þátt, sérstaklega frá viku 16 og áfram. Erfiðara varð að safna gögnum frá viku 24 vegna COVID-19 heimsfaraldursins. Gögn í viku 12 urðu fyrir minni áhrifum af heimsfaraldrinum.

Verkun og öryggi

Ivacaftor sem einlyfjameðferð

Rannsóknir 1 og 2: Rannsóknir á sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með *G551D* stökkbreytingar sem hafa áhrif á opnun og lokun jónaganga.

Verkun ivacaftors hefur verið metin í tveimur 3. stigs, slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, sem höfðu *G551D* stökkbreytinguna á að minnsta kosti einni samsætu *CFTR* gensins, voru í stöðugu klínísku ástandi og höfðu $\geq 40\%$ af áætluðu FEV₁.

Sjúklingum í báðum rannsóknunum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort 150 mg af ivacaftori eða lyfleysu á 12 klst. fresti með fiturikum mat í 48 vikur, auk sinnar venjulegu meðferðar við slímseigjusjúkdómi (t.d. tóbramýcín eða dornasi alfa). Notkun yfirþrýstinnar natríumklóríðlausnar til innöndunar var ekki leyfð.

Í rannsókn 1 var rannsakaður 161 sjúklingur á aldrinum 12 ára eða eldri; 122 (75,8%) sjúklinganna var með *F508del* stökkbreytinguna á 2. samsætunni. Við upphaf rannsóknarinnar var tíðni notkunar annarra lyfja hærri hjá sjúklingum í hópnum sem fékk lyfleysu en hjá hópnum sem fékk ivacaftor. Þessi lyf voru m.a. dornasi alfa (73,1% samanborið við 65,1%), salbútamól (53,8% samanborið við 42,2%), tóbramýcín (44,9% samanborið við 33,7%) og salmeteról/flúticasón (41,0% samanborið við 27,7%). Í upphafi var áætlað meðalgildi FEV₁ 63,6% (á bilinu: 31,6% til 98,2%) og meðalaldur var 26 ár (aldursbil: 12 til 53 ára).

Í rannsókn 2 voru rannsakaðir 52 sjúklingar sem voru á aldrinum 6 til 11 ára við upphafsskoðun. Meðalþyngd (staðalfrávik) var 30,9 (8,63) kg og voru 42 sjúklinganna (80,8%) með *F508del* stökkbreytinguna á 2. samsætunni. Í upphafi var áætlað meðalgildi FEV₁ 84,2% (á bilinu: 44,0% til 133,8%) og meðalaldur var 9 ár (aldursbil: 6 til 12 ára). Átta sjúklingar (30,8%) í hópnum sem fékk lyfleysu og 4 sjúklingar (15,4%) í hópnum sem fékk ivacaftor voru með áætlað FEV₁ minna en 70% í upphafi.

Aðalendapunktur verkunar í báðum rannsóknunum var heildarbreyting frá upphafi að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ á 24 vikna meðferðartímabili.

Munurinn milli ivacaftors og lyfleysu á heildarbreytingu (95% CI) frá upphafi að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 24 vikur var 10,6 prósentustig (8,6; 12,6) í rannsókn 1 og 12,5 prósentustig (6,6; 18,3) í rannsókn 2. Munurinn milli ivacaftors og lyfleysu á hlutfallslegri breytingu (95% CI) frá upphafi, að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 24 vikur var 17,1% (13,9; 20,2) í rannsókn 1 og 15,8% (8,4; 23,2) í rannsókn 2. Meðalbreyting frá upphafi og að 24 vikum liðnum á FEV₁ (í lítrum) var 0,37 lítrar hjá hópnum sem fékk ivacaftor og 0,01 lítri hjá hópnum sem fékk lyfleysu í rannsókn 1 og 0,30 lítrar hjá hópnum sem fékk ivacaftor og 0,07 lítrar hjá hópnum sem fékk lyfleysu í rannsókn 2. Í báðum rannsóknunum varð skjót (15 dagar) og langvarandi (48 vikur) hækkun á FEV₁ gildi.

Munurinn milli ivacaftors og lyfleysu á heildarbreytingu (95% CI) frá upphafi að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 24 vikur hjá sjúklingum á aldrinum 12 til 17 ára í rannsókn 1 var 11,9 prósentustig (5,9; 17,9). Munurinn milli ivacaftors og lyfleysu á heildarbreytingu (95% CI) frá upphafi að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 24 vikur hjá sjúklingum með áætluðu FEV₁ í upphafi sem var meira en 90% í rannsókn 2 var 6,9 prósentustig (-3,8; 17,6).

Niðurstöður fyrir klínískt marktæka, annars stigs endapunkta eru sýndar í töflu 6.

Tafla 6: Áhrif ivacaftors á aðra endapunkta verkunar í rannsóknum 1 og 2

Endapunktur	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
	Mismunur á milli meðferða ^a (95% CI)	<i>P</i> gildi	Mismunur á milli meðferða ^a (95% CI)	<i>P</i> gildi
Heildarbreyting að meðaltali frá upphafi á CFQ-R^böndunarfærágildum (stig)^c				
Eftir 24 vikur	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Eftir 48 vikur	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Hlutfallsleg hætta á versnun sjúkdóms í lungum				
Eftir 24 vikur	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Eftir 48 vikur	0,46 ^d	0,0012	NA	NA

Endapunktur	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
	Mismunur á milli meðferða ^a (95% CI)	P gildi	Mismunur á milli meðferða ^a (95% CI)	P gildi
Heildarbreyting að meðaltali frá upphafi á líkamspýngd (kg)				
Í 24. viku	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Í 48. viku	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Heildarbreyting að meðaltali frá upphafi á líkamspýngdarstuðli (kg/m²)				
Í 24. viku	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Í 48. viku	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Meðalbreyting frá upphafi á z-gildum				
Þyngd miðað við aldur í z-gildi í 48. viku ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Líkamspýngdarstuðull miðað við aldur í z-gildi í 48. viku ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

CI: Öryggismörk (e. confidence interval); NA: engin greining gerð vegna lágrar tíðni atvika (e. not analysed).

^a Munur milli meðferða = verkun ivacaftors – verkun lyfleysu

^b CFQ-R: CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm.

^c Gögnum úr rannsókn 1 var safnað saman úr CFQ-R hjá fullorðnum/unglingum og CFQ-R hjá börnum á aldrinum 12 til 13 ára. Gögn í rannsókn 2 voru fengin úr CFQ-R hjá börnum á aldrinum 6 til 11 ára.

^d Áhættuhlutfall tíma fram að fyrstu versnun sjúkdóms í lungum

^e Hjá sjúklingum yngri en 20 ára (CDC-vaxtarlínurit)

Rannsókn 5: rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með stökkbreytingar sem hafa áhrif á opnun og lokun jónaganga, sem ekki eru G551D stökkbreytingar

Rannsókn 5 var 3. stigs slembiröð, tvíblind, víxluð samanburðarrannsókn með lyfleysu (1. hluti) í tveimur hlutum sem fylgt var eftir með 16-vikna opnu framhaldstímabili (2. hluti) til þess að meta verkun og öryggi ivacaftors hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 6 ára og eldri, sem hafa G970R stökkbreytingu á CFTR geninu eða stökkbreytingu sem ekki er G551D stökkbreyting en hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P eða G1349D).

Í 1. hluta rannsóknarinnar var sjúklingum slembiraðað 1:1 til þess að fá annaðhvort 150 mg af ivacaftori eða lyfleysu á 12 klst. fresti, gefið með fiturikum mat, í 8 vikur til viðbótar við þá meðferð við slímseigjusjúkdómi sem þeim hafði verið ávísað, og síðan víxlað yfir á hina meðferðina í seinni 8 vikurnar eftir 4 til 8 vikna útskolunartímabil. Notkun yfirprýstinnar saltlausnar til innöndunar var ekki leyfð. Í 2. hluta fengu allir sjúklingar ivacaftor samkvæmt ábendingu í 1. hluta í 16 vikur til viðbótar. Tímalengd samfelldrar meðferðar með ivacaftori var 24 vikur fyrir sjúklinga sem fengu lyfleysu/ivacaftor meðferðarröð, samkvæmt slembiröðun í 1. hluta og 16 vikur hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor/lyfleysu meðferðarröð, samkvæmt slembiröðun í 1. hlutanum.

Þrjátíu og níu sjúklingar (meðalaldur 23 ár) með upphafsgildi FEV₁ ≥40% af áætluðu gildi (meðalgildi FEV₁ 78% af áætluðu gildi [á bilinu: 43% til 119%]) voru teknir inn í rannsóknina. Sextíu og tvö prósent (24/39) þeirra voru með F508del-CFTR stökkbreytinguna á 2. samsætunni. Alls héldu 36 sjúklingar áfram í 2. hluta (18 í hvorri meðferðarröð).

Í 1. hluta rannsóknar 5 var áætlað prósentuhlutfall FEV₁ að meðaltali í upphafi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu 79,3% en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ivacaftori var þetta gildi 76,4%. Meðalgildi eftir upphafsgildi var 76,0% og 83,7% í hvorum hópi fyrir sig, talið upp í

sömu röð. Meðalgildi heildarbreytingar frá upphafsgildi til loka 8. viku í prósentum af áætluðu FEV₁ (aðalendapunkti verkunar) var 7,5% á ivacaftor tímabilinu og -3,2% á lyfleysutímabilinu. Merkjalegur munur (95% CI) á milli meðferðar með ivacaftori og lyfleysu var 10,7% (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Áhrif ivacaftors hjá öllum þátttakendum í rannsókn 5 (þ.m.t. aukaendapunktarnir heildarbreyting á líkamsþyngdarstuðli eftir 8 vikur á meðferð og heildarbreyting á stigum samkvæmt svörum m.t.t. öndunar við spurningalista fyrir slímseigjusjúkdóm (e. Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R]) eftir 8 vikur á meðferð) og eftir einstökum stökkbreytingum (heildarbreyting á klóríðjónapéttni í svita og á áætluðu prósentuhlutfalli FEV₁ í 8. viku) eru sett fram í töflu 7. Samkvæmt klínískri svörun (áætluðu prósentuhlutfalli FEV₁) og svörun m.t.t. lyfhrifa (klóríðjónapéttni í svita) við ivacaftori, var ekki hægt að staðfesta verkun hjá sjúklingum með *G970R* stökkbreytinguna.

Tafla 7: Verkun ivacaftors m.t.t. verkunarbreyta hjá öllum hópnunum og fyrir einstakar CFTR stökkbreytingar

Heildarbreyting á prósentuhlutfalli áætlaðs FEV ₁	Líkamsþyngdarstuðull (kg/m ²)	CFQ – R m.t.t. öndunar, skor (stig)
Eftir 8 vikur	Eftir 8 vikur	Eftir 8 vikur
Allir sjúklingar (N=39) Niðurstöður sýndar sem meðalbreyting (95% CI) frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Sjúklingum raðað eftir tegundum stökkbreytinga (n) Niðurstöður sýndar sem meðalbreyting (lágmark, hámark) frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ivacaftori, eftir 8 vikur*:		
Stökkbreyting (n)	Heildarbreyting á klóríðjónapéttni í svita (mmól/l)	Heildarbreyting á prósentuhlutfalli áætlaðs FEV ₁ (prósentustig)
	Eftir 8 vikur	Eftir 8 vikur
<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)

* Tölfræðiþróf voru ekki gerð vegna þess hve einstakar stökkbreytingar voru fáar.

[†] Endurspeglar niðurstöður frá eina sjúklingnum með *G551S* stökkbreytinguna skv. upplýsingum frá 8-víkna tímabildinu.

^{††} n=3 fyrir greiningu á heildarbreytingu á klóríðjónapéttni í svita.

[#] Veldur galla í splægingu sem leiðir til þess að lítið sem ekkert CFTR prótein verður á yfirborði frumunnar.

Í 2. hluta rannsóknar 5 var heildarbreyting í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 16 vikur (hjá sjúklingum sem var slembiraðað í ivacaftor/lyfleysu meðferðarröðina í 1. hluta), af samfelldri meðferð með ivacaftori að meðaltali (staðalfrávik) 10,4% (13,2%). Við lækniheimsókn til eftirfylgni, 4 vikum eftir að gjöf ivacaftors lauk, var heildarbreyting í prósentum af áætluðu FEV₁ í 16. viku í 2. hluta að meðaltali (staðalfrávik) -5,9% (9,4%). Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á lyfleysu/ivacaftor meðferðarröðina í 1. hluta varð frekari breyting að meðaltali (staðalfrávik) 3,3% (9,3%) í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 16 vikur til viðbótar af meðferð með ivacaftori. Í lækniheimsókn til eftirfylgni, 4 vikum eftir að gjöf ivacaftors lauk, var heildarbreyting í prósentum af áætluðu FEV₁ í 16. viku í 2. hluta að meðaltali (staðalfrávik) -7,4% (5,5%).

Rannsókn 3: rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjuskjúkdóm sem eru með F508del stökkbreytinguna á CFTR geninu

Rannsókn 3 (hluti A) var 16-vikna, 4:1 slembiröðuð, tvíblind, 2. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á samhliða hópnum. Ivacaftor (150 mg á 12 klst. fresti) var gefið 140 sjúklingum með slímseigjuskjúkdóm sem voru 12 ára og eldri og sem voru arfhreinir með F508del stökkbreytinguna á CFTR geninu og höfðu $\geq 40\%$ af áætluðu FEV₁.

Heildarbreyting frá upphafi og þar til eftir 16 vikur í prósentum af áætluðu FEV₁ (aðalendapunkti verkunar) var að meðaltali 1,5 prósentustig hjá hópnum sem fékk ivacaftor og -0,2 prósentustig hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Munur á milli meðferðar með ivacaftori og lyfleysu var áætlaður 1,7 prósentustig (95% CI -0,6; 4,1); þessi munur var ekki tölfræðilega marktækur ($P = 0,15$).

Rannsókn 4: opin framhaldsrannsókn

Í rannsókn 4 voru sjúklingar sem luku meðferð í rannsókn 1 og 2 með lyfleysu settir á ivacaftor en sjúklingar sem höfðu verið á ivacaftor fengu það áfram í að lágmarki 96 vikur, þ.e. tímalengd meðferðar með ivacaftori var að minnsta kosti 96 vikur hjá sjúklingum í lyfleysu/ivacaftor hópnum og að minnsta kosti 144 vikur hjá sjúklingum í ivacaftor/ivacaftor hópnum.

Eitt hundrað fjörutíu og fjórir (144) sjúklingar úr rannsókn 1 héldu áfram í rannsókn 4, 67 í lyfleysu/ivacaftor hópnum og 77 í ivacaftor/ivacaftor hópnum. Fjörutíu og átta (48) sjúklingar úr rannsókn 2 héldu áfram í rannsókn 4, 22 í lyfleysu/ivacaftor hópnum og 26 í ivacaftor/ivacaftor hópnum.

Í töflu 8 má sjá niðurstöður um heildarbreytingu í prósentum að meðaltali (staðalfrávik) af áætluðu FEV₁ fyrir báða sjúklingahópna. Fyrir sjúklinga í lyfleysu/ivacaftor hópnum er upphafsgildið í prósentum af áætluðu FEV₁ tekið úr rannsókn 4, en fyrir sjúklingana í ivacaftor/ivacaftor hópnum er upphafsgildið tekið úr rannsókn 1 og 2.

Tafla 8: Áhrif ivacaftors á áætlað FEV₁ í prósentum í rannsókn 4

Upphafsrannsókn og meðferðarhópur	Tímalengd meðferðar með ivacaftori (vikur)	Heildarbreyting frá upphafsgildi í prósentum á áætluðu FEV ₁ (prósentustig)	
		Fjöldi (n)	Meðaltal (staðalfrávik)
Rannsókn 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Lyfleysa	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Rannsókn 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Lyfleysa	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Meðferðin fór fram í blindaðri, 3. stigs samanburðarrannsókn sem stóð í 48 vikur.

[†] Breyting frá grunnigildi í fyrri rannsókn eftir 48 vikna meðferð með lyfleysu.

Þegar samanburður er gerður á heildarbreytingu að meðaltali (staðalfrávik) í prósentum af áætluðu FEV₁ miðað við upphafsgildi úr rannsókn 4 hjá sjúklingum í ivacaftor/ivacaftor hópnum (n=72) sem héldu áfram úr rannsókn 1 kemur fram að heildarbreyting að meðaltali (staðalfrávik) í prósentum af áætluðu FEV₁ er 0,0% (9,05), en hjá sjúklingum í ivacaftor/ivacaftor hópnum (n = 25) sem héldu áfram úr rannsókn 2 var gildið 0,6% (9,1). Þetta sýnir að sjúklingar í ivacaftor/ivacaftor hópnum héldu þeim bata í prósentum af áætluðu FEV₁ sem þeir höfðu náð eftir 48 vikur í upphafsrannsókninni (frá degi 0 til loka 48. viku) í 144 vikur. Batinn jókst ekki í rannsókn 4 (frá 48. viku til loka 144. viku).

Hjá sjúklingum í lyfleysu/ivacaftor hópnum úr rannsókn 1 var tíðni versnunar lungnasjúkdóms á ársgrundvelli hærri í upphafsrannsókninni þegar sjúklingarnir fengu lyfleysu (1,34 tilvik/ár) en í eftirfylgjandi rannsókn 4 þegar sjúklingarnir voru settir yfir á ivacaftor (0,48 tilvik/ár frá 1. degi til loka 48. viku og 0,67 tilvik/ár í 48. til 96. viku). Hjá sjúklingum í ivacaftor/ivacaftor hópnum úr rannsókn 1 var tíðni versnunar lungnasjúkdóms á ársgrundvelli 0,57 tilvik/ár frá 1. degi til 48. viku þegar sjúklingarnir voru á ivacaftori. Þegar þeir héldu áfram yfir í rannsókn 4 var tíðni versnunar lungnasjúkdóms á ársgrundvelli 0,91 tilvik/ár frá 1. degi til 48. viku og 0,77 tilvik/ár frá 48. viku til 96. viku.

Hjá sjúklingum sem komu úr rannsókn 2 voru tilvikin fá þegar á heildina er litið.

Rannsókn 6: rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með R117H stökkbreytingu á CFTR geninu

Í rannsókn 6 var lagt mat á 69 sjúklinga sem voru 6 ára og eldri; 53 sjúklinganna (76,8%) höfðu *F508del* stökkbreytinguna á 2. samsætunni. Staðfesta *R117H* fjöl-T afbrigðið var *5T* hjá 38 sjúklingum og *7T* hjá 16 sjúklingum. Upphafsgildi áætlaðs FEV₁ var að meðaltali 73% (á bilinu 32,5% til 105,5%) og meðalaldur var 31 ár (á bilinu 6 til 68 ár). Heildarbreyting frá upphafi eftir 24 vikur var að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ (aðalendapunkti verkunar) 2,57 prósentustig í ivacaftorhópnum og 0,46 prósentustig í lyfleysuhópnum. Áætlaður munur milli ivacaftormeðferðar og lyfleysu var 2,1 prósentustig (95% CI -1,1; 5,4).

Fyrirfram skipulögð greining á undirhópum var gerð hjá sjúklingum 18 ára og eldri (26 sjúklingum á lyfleysu og 24 á ivacaftori). Meðferð með ivacaftori leiddi að meðaltali til heildarbreytingar eftir 24 vikur í prósentum af áætluðu FEV₁ sem var 4,5 prósentustig í ivacaftorhópnum samanborið við -0,46 prósentustig í lyfleysuhópnum. Áætlaður munur milli ivacaftormeðferðar og lyfleysu var 5,0 prósentustig (95% CI 1,1; 8,8).

Í greiningu á undirhópi sjúklinga með staðfest *R117H-5T* erfðafræðilegt afbrigði, var munurinn á heildarbreytingu að meðaltali frá upphafi eftir 24 vikur í prósentum af áætluðu FEV₁ milli ivacaftors og lyfleysu 5,3% (95% CI 1,3; 9,3). Hjá sjúklingum með staðfest *R117H-7T* erfðafræðilegt afbrigði, var meðferðarmunurinn milli ivacaftors og lyfleysu 0,2% (95% CI -8,1; 8,5).

Hvað varðar aðrar breytur kom enginn munur á meðferð fram þegar ivacaftor var borið saman við lyfleysu í heildarbreytingu frá upphafi á líkamspýngdarstuðli eftir 24 vikur yfir í fyrstu breytingu á öndun. Breytingar á meðferð komu fram í heildarbreytingu á stigum varðandi öndun á CFQ-R spurningalista til og með viku 24 (munur milli meðferða á ivacaftormeðferð samanborið við lyfleysu var 8,4 stig [95% CI 2,2; 14,6]) og varðandi meðalbreytingu frá upphafi á klóríðjónaþéttni í svita (sjá Lyfhrif).

Ivacaftor í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori

Verkun og öryggi ivacaftors í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 12 ára og eldri var metið í tveimur klínískum rannsóknum; 24 vikna, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók til 504 sjúklinga sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu og ivacaftori, sem var 2-tímabila, 3-meðferða, 8-vikna víxlrannsókn sem tók til 244 sjúklinga sem voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni. Langtíma öryggi og verkun samsettu meðferðarinnar var einnig metið hjá báðum sjúklingahópnum í 96 vikna, opinni, langtíma framhaldsrannsókn með framlengingu (rollover). Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tezacaftor/ivacaftor.

Sýnt var fram á verkun og öryggi ivacaftors í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára og eldri í þremur 3. stigs, slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (sjúklingar voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni á annarri samsætunni, n=403) og með virkum samanburði (sjúklingar voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar, n=107, eða arfblendnir m.t.t. *F508del*

stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar sem hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga eða CFTR afgangsvirkni á annarri samsætunni, n=258) sem stóðu yfir í 24, 4 og 8 vikur, í sömu röð. Sjúklingar úr öllum rannsóknunum máttu taka þátt í opnum 96 vikna framhaldsrannsóknum með framlengingu (rollover). Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Börn

Ivacaftor í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori

Verkun og öryggi hjá sjúklingum á aldrinum 6 ára til allt að 12 ára (meðalaldur 8,6 ár) var metið í 8 vikna, tvíblindri, 3. stigs rannsókn hjá 67 sjúklingum sem var slembiraðað 4:1 til að fá annaðhvort ivacaftor í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða í blindaðan hóp. Fjörutíu og tveir sjúklingar voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar (F/F) og 12 voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni (F/RF). Sjúklingar máttu taka þátt í opinni 96 vikna framhaldsrannsókn með framlengingu. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tezacaftor/ivacaftor.

Ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori

Lyfjahlörf, verkun og öryggi hjá sjúklingum á aldrinum 6 ára til allt að 12 ára (meðalaldur í upphafi 9,3 ár) sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og stökkbreytingar með lágmarksvirkni voru metnir í 24 vikna, opinni rannsókn hjá 66 sjúklingum. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor fyrir frekari upplýsingar.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Kalydeco hjá einum eða fleiri undirhópum barna við slímseigjusjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlörf

Lyfjahlörf ivacaftors eru svipuð hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og sjúklingum með slímseigjusjúkdóm.

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefinn stakur 150 mg skammtur með mat, voru meðalgildi (\pm staðalfrávik) AUC og hámarksþéttni (C_{max}) 10.600 (5.260) ng*klst./ml og 768 (233) ng/ml, hvort fyrir sig. Eftir gjöf lyfsins á 12 klukkustunda fresti náði plasmáþéttni ivacaftors jafnvægi á 3. til 5. degi og var uppsöfnunarhlutfallið á bilinu 2,2 til 2,9.

Frásög

Eftir endurtekna skammta af ivacaftori til inntöku jókst útsetning fyrir ivacaftori almennt með stærð skammta sem voru frá 25 mg á 12 klst. fresti til 450 mg á 12 klst. fresti. Útsetning fyrir ivacaftori jókst um það bil 2,5-falt til 4-falt þegar það var gefið með fituríkum mat. Gefið í samsettri meðferð með tezacaftori og elexacaftori, jókst AUC fyrir ivacaftor á svipaðan hátt (um það bil 3-falt og 2,5- til 4-falt, í sömu röð). Því skal gefa ivacaftor með fituríkum mat, hvort sem það er gefið sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori. Miðgildi (bil) t_{max} er um það bil 4,0 (3,0; 6,0) klukkustundir þegar það er tekið inn með mat.

Ivacaftor kyrni (2×75 mg skammtapokar) hafði svipað aðgengi og 150 mg taflan þegar það var gefið heilbrigðum, fullorðnum einstaklingum með fituríkum mat. Hlutfall margfeldismeðaltals minnstu fervika (90% CI) fyrir kyrni miðað við töflur var 0,951 (0,839; 1,08) fyrir $AUC_{0-\infty}$ og 0,918 (0,750; 1,12) fyrir C_{max} . Áhrif matar á frásög ivacaftors eru svipuð fyrir bæði lyfjaformin, þ.e. töflur og kyrni.

Dreifing

Próteinbinding ivacaftors í plasma er um það bil 99%, það binst aðallega alfa 1-sýruglýkópróteini og albúmini. Ivacaftor binst ekki rauðum blóðkornum hjá mönnum. Eftir að heilbrigðir sjálfboðaliðar tóku inn 150 mg af ivacaftori með mat á 12 klst. fresti í 7 daga var meðalgildi dreifingarrúmmáls (\pm staðalfrávik) 353 l (122).

Umbrot

Umbrot ivacaftors er mikið hjá mönnum. *In vitro* og *in vivo* niðurstöður sýna að ivacaftor umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A. M1 og M6 eru tvö helstu umbrotsefni ivacaftors hjá mönnum. M1 hefur um það bil einn sjötta af virkni ivacaftors og er talið lyfjafræðilega virkt. M6 hefur innan við einn fimmtugasta af virkni ivacaftors og er ekki talið lyfjafræðilega virkt.

Áhrif arfblendinnar arfgerðar CYP3A4*22 á útsetningu fyrir ivacaftori, tezacaftori og elexacaftori er sambærileg við áhrif af samhliðagjöf vægs CYP3A4 hemils, sem er ekki klínískt mikilvægt. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta af ivacaftori, tezacaftori eða elexacaftori. Gert er ráð fyrir að áhrif á sjúklinga með arfhreina arfgerð CYP3A4*22 séu meiri. Engar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um slíka sjúklinga.

Brotthvarf

Eftir inntöku varð brotthvarf ivacaftors hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum að mestu leyti með hægðum (87,8%) eftir umbrot. Aðalumbrotsefnin M1 og M6 voru um það bil 65% af heildarskammtinum sem skildist út, 22% sem M1 og 43% sem M6. Útskilnaður óbreytts ivacaftors í þvagi var hverfandi. Lokahelmingunartími var um það bil 12 klukkustundir eftir einn stakan skammt með mat. Úthreinsun ivacaftors (CL/F) var svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Meðalúthreinsun ivacaftors (\pm staðalfrávik) eftir stakan 150 mg skammt var 17,3 (8,4) l/klst. hjá heilbrigðum einstaklingum.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf ivacaftors eru almennt línuleg með tilliti til tíma eða skammta á bilinu 25 mg til 250 mg.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Í kjölfar gjafar á stökum 150 mg skammti af ivacaftori, höfðu fullorðnir einstaklingar með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B, 7 til 9 stig) svipaða hámarksþéttni (C_{max}) ivacaftors (meðalgildi [\pm staðalfrávik] nam 735 [331] ng/ml), en um það bil tvöfalda aukningu á $AUC_{0-\infty}$ -gildi ivacaftors (meðalgildi [\pm staðalfrávik] nam 16.800 [6.140] ng*klst./ml) samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta. Eftirlíkingar til að spá fyrir um útsetningu fyrir ivacaftori við jafnvægi sýndu að með því að minnka skammtinn úr 150 mg á 12 klst. fresti í 150 mg einu sinni á sólarhring, myndu fullorðnir einstaklingar með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi hafa sambærilega lágmarksþéttni (C_{min}) við jafnvægi og þá sem fengist með skammti sem nemur 150 mg á 12 klst. fresti hjá fullorðnum einstaklingum sem ekki hafa skerta lifrarstarfsemi.

Hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B, 7 til 9 stig) jókst AUC -gildi ivacaftors um um það bil 50% eftir gjöf á endurteknum skömmtum af tezacaftori og ivacaftori eða ivacaftori, tezacaftori og elexacaftori í 10 daga.

Áhrif verulega skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, gildi 10 til 15) á lyfjahvörf ivacaftors sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori hafa ekki verið rannsökuð. Ekki er þekkt hve mikið útsetning fyrir lyfinu er aukin hjá þessum sjúklingum en búist er við að aukningin sé meiri en fram hefur komið hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi.

Sjá leiðbeiningar um viðeigandi notkun og breytingar á skömmtum í töflu 3 í kafla 4.2.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum ivacaftors hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, hvorki sem einlyfjameðferð né í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori. Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá mönnum á ivacaftor einlyfjameðferð var brotthvarf ivacaftors og umbrotsefna þess í þvagi í lágmarki (aðeins 6,6% af heildargeislavirkni kom fram í þvagi). Útskilnaður óbreytts ivacaftors í þvagi var hverfandi (minna en 0,01% eftir einn 500 mg skammt til inntöku).

Ekki er mælt með skammtaaðlögun vegna vægrar og miðlungsmikillar skerðingar á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en eða jöfn og 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi skal gæta varúðar þegar ivacaftor er gefið, sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með annaðhvort tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Kynþáttur

Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ivacaftors hjá hvítum (n=379) og ekki hvítum (n=29) sjúklingum samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Kyn

Lyfjahvarfabreytur ivacaftors, sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með annaðhvort tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori, eru svipaðar hjá körlum og konum.

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum á ivacaftori sem einlyfjameðferð, eða í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori, var ekki nægilegur fjöldi sjúklinga 65 ára og eldri til þess að ákvarða hvort lyfjahvarfabreytur eru svipaðar og hjá yngri fullorðnum einstaklingum eða ekki.

Lyfjahvarfabreytur ivacaftors í samsettri meðferð með tezacaftori hjá öldruðum sjúklingum (65-72 ára) eru sambærilegar við lyfjahvarfabreytur hjá yngri fullorðnum einstaklingum.

Börn

Áætluð útsetning fyrir ivacaftori ákvörðuð með greiningu á lyfjahvörfum hópa samkvæmt þéttni ivacaftors sem fram kom í 2. og 3. stigs rannsóknum er sett fram eftir aldurshópum í töflu 9.

Tafla 9: Meðalgildi (staðalfrávik) útsetningar fyrir ivacaftori eftir aldurshópum

Aldurshópur	Skammtur	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ,ss} (ng*klst./ml)
6 mánaða til allt að 12 mánaða (5 kg til <7 kg)*	25 mg á 12 klst. fresti	336	5.410
6 mánaða til allt að 12 mánaða (7 kg til <14 kg)	50 mg á 12 klst. fresti	508 (252)	9.140 (4.200)
12 mánaða til allt að 24 mánaða (7 kg til <14 kg)	50 mg á 12 klst. fresti	440 (212)	9.050 (3.050)
12 mánaða til allt að 24 mánaða (≥14 kg til <25 kg)	75 mg á 12 klst. fresti	451 (125)	9.600 (1.800)
2 til 5 ára (<14 kg)	50 mg á 12 klst. fresti	577 (317)	10.500 (4.260)
2 til 5 ára (≥14 kg til <25 kg)	75 mg á 12 klst. fresti	629 (296)	11.300 (3.820)
6 til 11 ára [†] (≥14 kg til <25 kg)	75 mg á 12 klst. fresti	641 (329)	10.760 (4.470)
6 til 11 ára [†] (≥25 kg)	150 mg á 12 klst. fresti	958 (546)	15.300 (7.340)
12 til 17 ára	150 mg á 12 klst. fresti	564 (242)	9.240 (3.420)
Fullorðnir (≥18 ára)	150 mg á 12 klst. fresti	701 (317)	10.700 (4.100)

* Gildi byggð á gögnum frá einum sjúklingi; staðalfrávik ekki skráð.

[†] Útsetning hjá 6 til 11 ára börnum eru forspárgildi byggð á eftirlíkingum úr lyfjahvarfalíkani þar sem notuð voru gögn fengin frá þessum aldurshópi.

Útsetning fyrir ivacaftori í samsettri meðferð með tezacaftori og tezacaftori/elexacaftori er sýnd í töflu 10.

Tafla 10: Meðalgildi (staðalfrávik) útsetningar fyrir ivacaftori þegar það er notað í samsettri meðferð, eftir aldurshópum

Aldurshópur	Skammtur	Ivacaftor meðalgildi (staðalfrávik) AUC _{0-12klst.,ss} (ng*klst./ml)
Börn (6 ára til allt að 12 ára; < 30 kg) n = 71	tezacaftor 50 mg einu sinni á sólarhring / ivacaftor 75 mg á 12 klst. fresti	7.100 (1.950)
Börn (6 ára til allt að 12 ára; ≥ 30 kg)* n = 51	tezacaftor 100 mg einu sinni á sólarhring / ivacaftor 150 mg á 12 klst. fresti	11.800 (3.890)
Unglingar (12 ára til yngri en 18 ára) n = 97	tezacaftor 100 mg einu sinni á sólarhring / ivacaftor 150 mg á 12 klst. fresti	11.400 (5.500)
Fullorðnir (18 ára og eldri) n = 389	ivacaftor 150 mg á 12 klst. fresti	11.400 (4.140)
Börn (6 ára til allt að 12 ára; < 30 kg) n = 36	elexacaftor 100 mg einu sinni á sólarhring / tezacaftor 50 mg einu sinni á sólarhring / ivacaftor 75 mg á 12 klst. fresti	9.780 (4.500)

Aldurshópur	Skammtur	Ivacaftor meðalgildi (staðalfrávik) AUC _{0-12klst.,ss} (ng*klst./ml)
Börn (6 ára til allt að 12 ára; ≥ 30 kg) n = 30	elexacaftor 200 mg einu sinni á sólarhring / tezacaftor 100 mg einu sinni á sólarhring / ivacaftor 150 mg á 12 klst. fresti	17.500 (4.970)
Unglingar (12 ára til yngri en 18 ára) n = 69		10.600 (3.350)
Fullorðnir (18 ára og eldri) n = 186		12.100 (4.170)

*Útsetning á þyngdarbilinu ≥ 30 kg til < 40 kg er forspárgildi fengið úr þýðisgreiningu á lyfjahvarfalíkani.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Meðganga og frjósemi

Ivacaftor tengdist vægri minnkun á þyngd sáðblaðra, heildarlækkunum á mælikvarðanum fyrir frjósemi, fækkun þungana hjá kvenkyns rottum sem paraðar voru við karlkyns rottur sem fengu meðferð og marktækri fækkun gulbúa og bólfestustaða ásamt meðfylgjandi minnkun á meðalfjölda afkvæma í hverju goti og meðalfjölda lífvænlegra fósturvísa í hverju goti hjá kvenkyns rottum sem fengu meðferð. Mörkin fyrir engin merkjanleg skaðleg áhrif (no observed adverse effect level (NOAEL)) fyrir frjósemi sýna útsetningarmörk sem eru 4-föld sú altæka útsetning fyrir ivacaftori og umbrotsefnum þess þegar það er gefið fullorðnum mönnum sem ivacaftor einlyfjameðferð í ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn. Ivacaftor fór yfir fylgju hjá þunguðum rottum og kaninum.

Þroski við og eftir got

Ivacaftor lækkaði mæligildi fyrir lifun og mjólkurgjöf og olli minnkaðri líkamsþyngd unga. NOAEL-gildi fyrir lífvænleika og vöxt afkvæma sýna útsetningarmörk sem eru u.þ.b. 3-föld sú altæka útsetning fyrir ivacaftori og umbrotsefnum þess þegar það er gefið fullorðnum mönnum sem ivacaftor einlyfjameðferð í ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn.

Rannsóknir á ungum dýrum

Drer kom fram hjá ungum rottum sem fengu skammta af ivacaftori sem voru 0,22-föld sú útsetning sem fæst af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn sem byggist á almennri útsetningu fyrir ivacaftori og umbrotsefnum þess þegar það er gefið sem ivacaftor einlyfjameðferð frá 7. degi til 35. dags eftir fæðingu. Þetta hefur ekki komið fram hjá fósturum kvenkyns rottna sem fengu meðferð með ivacaftori frá 7. degi til 17. dags meðgöngu, ekki hjá rottungum sem voru útsettir fyrir ivacaftori í gegnum mjólk og fram að 20. degi eftir fæðingu, ekki hjá 7 vikna gömlum rottum né heldur hjá 3,5 til 5 mánaða gömlum hundum sem fengu meðferð með ivacaftori. Hugsanlegt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Laktósaehýdrat
Hýprómellósa asetat súkkínat
Natríumkroskarmellósi
Natríumlárylsúlfat (E487)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (PEG 3350)
Talkúm
Indigótín (E132)
Karnaubavax

Prentblek

Gljálakk
Svart járnnoxíð (E172)
Própýlenglýkól (E1520)
Ammóníakslausn, þykkni

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hitamótuð (pólýklórþríflúoretýlen [PCTFE]/ál) þynnupakkning eða háþéttni pólýetýlen (HDPE) glas með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, filmuhúðuðu innsigli og sameindasiuþurrkefni.

Kalydeco 75 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfið fæst í eftirfarandi pakkningastærðum:

- Þynnuhulstrapakkningu sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur

Kalydeco 150 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfið fæst í eftirfarandi pakkningastærðum:

- Þynnuhulstrapakkningu sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur
- Þynnupakkningu sem inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur
- Glasi sem inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. júlí 2012.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. apríl 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Kalydeco 25 mg kyrni í skammtapoka.
Kalydeco 50 mg kyrni í skammtapoka.
Kalydeco 75 mg kyrni í skammtapoka.

2. INNIHALDSLÝSING

Kalydeco 25 mg kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 25 mg af ivacaftori (ivacaftorum).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 36,6 mg af laktósa einhýdrati.

Kalydeco 50 mg kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 50 mg af ivacaftori (ivacaftorum).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 73,2 mg af laktósa einhýdrati.

Kalydeco 75 mg kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 75 mg af ivacaftori (ivacaftorum).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 109,8 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Kyrni í skammtapoka

Hvítt eða beinhvítt kyrni, um það bil 2 mm í þvermál.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kalydeco kyrni er ætlað til meðferðar hjá ungbörnum sem eru a.m.k. 4 mánaða að aldri, smábörnum og börnum sem vega 5 kg til allt að 25 kg með slímseigjusjúkdóm (e. cystic fibrosis (CF)) sem eru með *R117H CFTR* stökkbreytingu eða eina af eftirfarandi stökkbreytingum sem hafa áhrif á opnun og lokun jónaganga (e. gating) (flokkur III) á *CFTR* geninu: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eða *S549R* (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Kalydeco skal eingöngu ávísað af læknum sem hafa reynslu af meðferð slímseigjusjúkdóms. Ef arfgerð sjúklingsins er óþekkt skal beita nákvæmri og viðurkenndri arfgerðar-greiningaraðferð áður en meðferð er hafin, til þess að staðfesta að um sé að ræða stökkbreytingu í að minnsta kosti einni samsætu á *CFTR* geninu þar sem ábending um notkun er fyrir hendi (sjá kafla 4.1). Ákvarða skal fasa fjöl-T afbrigðisins sem greinst hefur með *R117H* stökkbreytinguna samkvæmt staðbundnum klínískum leiðbeiningum.

Skammtar

Ungbörn allt að 4 mánaða að aldri, smábörn, börn, unglingar og fullorðnir eiga að fá skammta samkvæmt töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga 4 mánaða og eldri

Aldur	Þyngd	Skammtur	Sólarhringsskammtur
4 mánaða til allt að 6 mánaða	≥5 kg	25 mg af kyrni tekin inn á 12 klst. fresti með fituríkum mat	50 mg
6 mánaða og eldri	≥5 kg til <7 kg	25 mg af kyrni tekin inn á 12 klst. fresti með fituríkum mat	50 mg
	≥7 kg til <14 kg	50 mg af kyrni tekin inn á 12 klst. fresti með fituríkum mat	100 mg
	≥14 kg til <25 kg	75 mg af kyrni tekin inn á 12 klst. fresti með fituríkum mat	150 mg
	≥25 kg	Sjá nánari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Kalydeco töflur.	

Ef skammtur gleymist

Ef minna en 6 klst. eru liðnar frá morgun- eða kvöldskammtinum sem gleymdist, skal ráðleggja sjúklingnum að taka hann eins fljótt og mögulegt er og taka síðan næsta skammt á áætluðum tíma. Ef meira en 6 klst. hafa liðið frá því að skammturinn er venjulega tekinn, skal ráðleggja sjúklingnum að bíða fram að næsta áætluðum skammti.

Samtímis notkun CYP3A-hemla

Þegar Kalydeco er gefið samhliða öflugum CYP3A-hemlum hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri skal minnka ivacaftor skammtinn í einn skammtapoka (ivacaftor 25 mg fyrir sjúklinga 5 kg til <7 kg; ivacaftor 50 mg fyrir sjúklinga 7 kg til <14 kg; ivacaftor 75 mg fyrir sjúklinga 14 kg til <25 kg) tvisvar í viku (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Þegar Kalydeco er gefið samhliða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri skal gefa ivacaftor skammt samkvæmt ráðleggingum hér að framan, en gefa hann einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Vegna breytileika í þroska sýtókróm (CYP) ensíma sem taka þátt í umbroti ivacaftors er ekki mælt með meðferð með ivacaftori þegar það er gefið samhliða miðlungsöflugum og öflugum CYP3A-hemlum hjá sjúklingum á aldrinum 4 mánaða til allt að 6 mánaða, nema ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum er ráðlagður skammtur einn pakki með 25 mg af kyrni tvisvar í viku eða sjaldnar (sjá kafla 4.4 og 4.5). Skammtabilinu skal breyta í samræmi við klínísku svörum og þol (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 ml/mín. eða minni) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A). Hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) er mælt með að minnka skammtinn í einn skammtapoka (ivacaftor 25 mg fyrir sjúklinga 5 kg til <7 kg; ivacaftor 50 mg fyrir sjúklinga 7 kg til <14 kg; ivacaftor 75 mg fyrir sjúklinga 14 kg til <25 kg) einu sinni á sólarhring. Engin reynsla er af notkun ivacaftor hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og því er ekki mælt með notkun Kalydeco hjá þeim, nema ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum skal upphafsskammtur vera samkvæmt ráðleggingum hér að framan, gefinn annan hvern dag. Skammtatímabil skal laga eftir klínískum viðbrögðum og þoli (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Vegna breytileika í þroska sýtókróm (CYP) ensíma sem taka þátt í umbroti ivacaftors er ekki mælt með meðferð með ivacaftori hjá sjúklingum á aldrinum 4 mánaða til allt að 6 mánaða með skerta lifrarstarfsemi, nema ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum er ráðlagður skammtur einn skammtapoki (ivacaftor 25 mg) einu sinni á dag eða sjaldnar. Skammtabilinu skal breyta í samræmi við klíníska svörun og þol (sjá kafla 4.4 og 5.2)

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ivacaftors hjá börnum yngri en 4 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Takmörkuð gögn eru fyrirliggjandi um sjúklinga sem eru 6 ára og yngri og eru með *R117H* stökkbreytingu í CFTR geninu. Fyrirliggjandi upplýsingum hjá sjúklingum 6 ára og eldri er lýst í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Hver skammtapoki er einnota.

Blanda skal innihaldi hvers skammtapoka af kyrni saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva sem hentar viðkomandi aldri og neyta skal allrar blöndunnar strax. Matur eða vökvi á að vera við stofuhita eða lægri hita. Sýnt hefur verið fram á að blandan er stöðug í eina klukkustund ef hennar er ekki neytt strax og því skal neyta hennar innan þess tíma. Neyta skal fituríks matar eða millibita rétt fyrir eða rétt eftir lyfjagjöfina.

Forðast skal mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eingöngu sjúklingar með slímseigjusjúkdóm sem höfðu *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eða *S549R* stökkbreytingu (flokkur III), sem hefur áhrif á opnun og lokun

jónaganga, eða *G970R* stökkbreytingu á að minnsta kosti einni samsætu *CFTR* gensins voru teknir inn í rannsóknir 1, 2, 5 og 7 (sjá kafla 5.1).

Færri sönnunargögn um jákvæða virkni ivacaftor liggja fyrir hjá sjúklingum með *R117H-7T* stökkbreytingu sem tengdist minna alvarlegum sjúkdómi í rannsókn 6 (sjá kafla 5.1).

Fjórir sjúklingar með *G970R* stökkbreytinguna voru teknir inn í rannsókn 5. Hjá þremur af fjórum sjúklingum var breyting á klóríðjónaþéttni í svita <5 mmól/l en þessi hópur sýndi ekki klínískt mikilvæga breytingu til batnaðar á FEV₁ eftir 8 vikna meðferð. Ekki var hægt að sýna fram á klíníska verkun hjá sjúklingum með *G970R* stökkbreytinguna á *CFTR* geninu (sjá kafla 5.1).

Samkvæmt niðurstöðum varðandi verkun í 2. stigs rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingar á *CFTR* geninu var enginn tölfræðilega marktækur munur á FEV₁ á 16 vikna meðferðartímabili hjá þeim sem fengu ivacaftor samanborið við þá sem fengu lyfleysu (sjá kafla 5.1). Því er ekki mælt með notkun ivacaftor sem einlyfjameðferð hjá þeim sjúklingum.

Áhrif á lifrarpróf

Miðlungsmikil aukning transamínasa (alanín transamínasa [ALAT] eða aspartat transamínasa [ASAT]) er algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Transamínasahækkningar hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem fá ivacaftor sem einlyfjameðferð. Því er mælt með því að framkvæma lifrarpróf hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með ivacaftori er hafin, á 3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það. Hjá öllum sjúklingum með sögu um transamínasahækkningar skal íhuga tíðara eftirlit með lifrarprófum. Ef verulegar transamínasahækkningar koma fyrir (t.d. sjúklingar eru með ALAT eða ASAT hærra en 5-föld eðlileg efri mörk, eða ALAT eða ASAT hærra en 3-föld eðlileg efri mörk og bílirúbín hærra en 2-föld eðlileg efri mörk) skal gera hlé á meðferð og hafa náð eftirlit með rannsóknaniðurstöðum þar til gildin eru aftur innan eðlilegra marka. Eftir að transamínasahækkningar hafa gengið til baka skal íhuga ávinning og áhættu af því að hefja meðferð að nýju (sjá kafla 4.8).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með notkun ivacaftors hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi nema ávinningur af meðferðinni sé talinn vega þyngra en áhættan (sjá kafla 4.2 og 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá ungbörnum á aldrinum 4 mánaða til allt að 12 mánaða með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi sem fá meðferð með ivacaftori.

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun ivacaftors hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Líffæraþegar

Ivacaftor hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með slímseigjusjúkdóm og hafa gengist undir líffæraígræðslu. Því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá líffæraþegum. Sjá milliverkanir við ciklósporín eða takrólímus í kafla 4.5.

Milliverkanir við önnur lyf

CYP3A-virkjar

Samhliða notkun CYP3A-virkja dregur verulega úr útsetningu fyrir ivacaftori sem mögulega getur leitt til minni verkunar ivacaftors, því er samhliða gjöf ivacaftors og öflugra CYP3A-virkja ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

CYP3A-hemlar

Útsetning fyrir ivacaftori eykst þegar það er gefið samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum. Aðlaga þarf skammtinn af ivacaftori þegar það er notað samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum (sjá kafla 4.2 og 4.5). Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá ungbörnum á aldrinum 4 mánaða til allt að 12 mánaða sem fá meðferð með ivacaftori og miðlungsöflugum eða öflugum CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Börn

Greint hefur verið frá tilvikum um ógagnsæi/ský á augasteini, sem ekki er meðfætt og hefur ekki áhrif á sjón, hjá börnum sem voru á meðferð með ivacaftori. Þó að aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum tilvikum (svo sem notkun barkstera og útsetning fyrir geislun), er ekki hægt að útiloka að mögulega áhættu megi rekja til meðferðarinnar. Mælt er með augnskoðun við upphaf meðferðar með ivacaftori og með reglulegu millibili hjá börnum sem byrja á meðferð með ivacaftori.

Laktósainnihald

Kalydeco inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ivacaftor er hvarfefni CYP3A4 og CYP3A5. Það er veikur hemill á CYP3A og P-gp og getur verið hemill á CYP2C9. *In vitro* rannsóknir sýndu að ivacaftor er ekki hvarfefni P-gp.

Lyf sem hafa áhrif á lyfjahvörf ivacaftors

CYP3A-virkjar

Samhliða gjöf ivacaftors og rífampicíns, sem er öflugur CYP3A-virkir, dró úr útsetningu fyrir ivacaftori (AUC) um 89% og minnkaði útsetningu fyrir hýdroxýmetýl-ivacaftori (M1) í minna mæli en fyrir ivacaftori. Því er ekki mælt með gjöf ivacaftors samhliða öflugum CYP3A-virkjum svo sem rífampicíni, rífabútíni, fenóbarbítali, karbamazepíni, fenýtóíni og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með skammtaaðlögun þegar ivacaftor er notað samhliða miðlungsöflugum eða vægum CYP3A-virkjum.

CYP3A-hemlar

Ivacaftor er næmt CYP3A hvarfefni. Gjöf lyfsins samhliða ketókónazóli, sem er öflugur CYP3A-hemill, jók útsetningu fyrir ivacaftori (flatarmál undir ferli [AUC]) 8,5-falt og jók útsetningu fyrir M1 í minna mæli en fyrir ivacaftori. Mælt er með því að minnka skammtinn af ivacaftori þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A-hemlum, svo sem ketókónazóli, ítrakónazóli, posakónazóli, vorikónazóli, telitrómýcín og claritrómýcín (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samhliða gjöf flúkónazóls, sem er meðalöflugur hemill á CYP3A, jók útsetningu fyrir ivacaftori 3-falt og jók útsetningu fyrir M1 í minna mæli en fyrir ivacaftori. Mælt er með því að minnka skammtinn af ivacaftori hjá sjúklingum sem taka miðlungsöfluga CYP3A-hemla samhliða, svo sem flúkónazól, erýtrómýcín og verapamíl (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sé ivacaftor tekið inn með greipaldinsafa, sem inniheldur eitt eða fleiri efni sem eru meðalöflugir hemlar á CYP3A, getur það aukið útsetningu fyrir ivacaftori. Því skal forðast mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð með ivacaftori stendur (sjá kafla 4.2).

Hugsanlegar milliverkanir ivacaftors við flutningsprótein

In vitro rannsóknir sýndu að ivacaftor er ekki hvarfefni OATP1B1 eða OATP1B3. Ivacaftor og umbrotsefni þess eru hvarfefni BCRP *in vitro*. Vegna mikils eðlislægs gegndræpis og vegna þess hve litlar líkur eru á að BCRP hemlar útskiljist óbreyttir er ekki búist við að samhliða gjöf þeirra breyti útsetningu fyrir ivacaftori og M1-IVA auk þess sem ekki er búist við að hugsanlegar breytingar á útsetningu fyrir M6-IVA skipti máli klínískt.

Cíprófloxasín

Samhliða gjöf cíprófloxasíns og ivacaftors hafði ekki áhrif á útsetninguna fyrir ivacaftori. Ekki er þörf á aðlögun skammta þegar ivacaftor er gefið samhliða cíprófloxasíni.

Lyf sem ivacaftor hefur áhrif á

Gjöf ivacaftors getur aukið altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru næm hvarfefni CYP2C9 og/eða P-gp og/eða CYP3A, en það getur aukið eða lengt meðferðarverkun þeirra og aukaverkanir.

CYP2C9 hvarfefni

Ivacaftor getur verið hemill á CYP2C9. Því er mælt með eftirliti með INR (International Normalised Ratio) meðan á samhliða meðferð warfaríns og ivacaftors stendur. Útsetning getur verið aukin fyrir öðrum lyfjum svo sem glímepíríði og glípízíði og gæta skal varúðar þegar þessi lyf eru notuð.

Dígoxín og önnur P-gp hvarfefni

Gjöf samhliða dígoxíni, næmu P-gp hvarfefni, jók útsetningu fyrir dígoxíni 1,3-falt sem er í samræmi við væga hömlun á P-gp af völdum ivacaftors. Gjöf ivacaftors getur aukið altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru næm hvarfefni P-gp, sem getur aukið eða lengt meðferðaráhrif þeirra sem og aukaverkanir. Ráðlagt er að gæta varúðar og viðhafa viðeigandi eftirlit við notkun samhliða dígoxíni eða öðrum hvarfefnum P-gp með þröngt lækningalegt bil, svo sem cíklósporíni, everólímus, sírólímus og takrólímus.

CYP3A hvarfefni

Gjöf lyfsins samhliða mídazólami (til inntöku), sem er næmt CYP3A hvarfefni, jók útsetningu fyrir mídazólami 1,5-falt, sem samræmist því að ivacaftor valdi vægri hömlun á CYP3A. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta CYP3A hvarfefna svo sem mídazólams, alprazólams, díazepamams eða tríazólams þegar þau eru gefin samhliða ivacaftori.

Hormónalyf til getnaðarvarnar

Rannsókn á ivacaftori ásamt estrógen/prógesterón getnaðarvarnartöflum til inntöku sýndi engin marktæk áhrif á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjum til inntöku. Því er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun ivacaftors á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun ivacaftors á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort ivacaftor og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að ivacaftor skilst út í mjólk hjá mjólkandi kvenkyns rottum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með ivacaftori.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ivacaftors á frjósemi hjá mönnum. Ivacaftor hafði áhrif á frjósemi hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ivacaftor hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ivacaftor getur valdið sundli (sjá kafla 4.8) og því skal ráðleggja sjúklingum sem finna fyrir sundli að stunda ekki akstur og nota ekki vélar fyrir en einkennin hafa horfið.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggislýsingu

Algengustu aukaverkanir sem komið hafa fram hjá sjúklingum 6 ára og eldri eru höfuðverkur (23,9%), verkur í koki (22,0%), sýking í efri hluta öndunarfæra (22,0%), nefstífla (20,2%), kviðverkir (15,6%), nefkoksþólga (14,7%), niðurgangur (12,8%), sundl (9,2%), útbrot (12,8%) og bakteríur í hráka (12,8%). Transamínasahækkningar komu fyrir hjá 12,8% sjúklinga sem fengu meðferð með ivacaftori samanborið við 11,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum frá 2 ára til allt að 6 ára voru algengustu aukaverkanirnar nefstífla (26,5%), sýking í efri hluta öndunarfæra (23,5%), transamínasahækkningar (14,7%), útbrot (11,8%) og bakteríur í hráka (11,8%).

Alvarlegar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor voru m.a. kviðverkir og transamínasahækkningar (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum með ivacaftori (samanburðarrannsóknum með lyfleysu og rannsóknum án samanburðar) þar sem tímalengd útsetningar fyrir ivacaftori var á bilinu 16 vikur til 144 vikur. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðniflokkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Mjög algengar
	Nefkoksbólga	Mjög algengar
	Nefslímhúðarbólga	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl	Mjög algengar
Eyru og völundarhús	Eyrnaverkur	Algengar
	Óþægindi í eyrum	Algengar
	Eyrnasuð	Algengar
	Blóðsókn í hljóðhimnu	Algengar
	Truflun á starfsemi bogaganga (e. vestibular disorder)	Algengar
	Eyrnastífla	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki	Mjög algengar
	Nefstífla	Mjög algengar
	Skútabólga	Algengar
	Roði í koki	Algengar
Meltingarfæri	Kviðverkir	Mjög algengar
	Niðurgangur	Mjög algengar
Lifur og gall	Transamínasahækkunar	Mjög algengar
Húð og undirhúð	Útbrot	Mjög algengar
Æxlunarfæri og brjóst	Fyrirferð í brjósti	Algengar
	Bólgumyndun í brjóstum	Sjaldgæfar
	Brjóstastækkun hjá körlum	Sjaldgæfar
	Kvillar í geirvörtu	Sjaldgæfar
	Verkur í geirvörtu	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Bakteríur í hráka	Mjög algengar

Lýsing á völdum aukaverkunum*Transamínasahækkunar*

Meðan á 48. vikna samanburðarrannsóknum 1 og 2 með lyfleysu stóð, hjá sjúklingum á aldrinum 6 ára og eldri, var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8, >5 eða >3-föld eðlileg efri mörk, 3,7%, 3,7% og 8,3% hjá sjúklingum á ivacaftori og 1,0%, 1,9% og 8,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tveir sjúklingar, annar á lyfleysu og hinn á ivacaftori, hættu meðferðinni til frambúðar vegna hækkunar transamínasa, báðir með gildi >8-föld eðlileg efri mörk. Hækkun transamínasa >3-föld eðlileg efri mörk ásamt hækkun á heildarbilirúbíni >1,5-föld eðlileg efri mörk átti sér ekki stað hjá neinum sjúklinganna sem fengu ivacaftor. Hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor gengu hækkunar transamínasa allt að 5-földum eðlilegum efri mörkum oftast til baka án þess að hlé væri gert á meðferð. Hlé var gert á meðferð hjá flestum sjúklinganna sem voru á meðferð með ivacaftori og fengu hækkunar transamínasa >5-föld eðlileg efri mörk. Í öllum tilvikum þar sem hlé var gert á meðferð vegna hækkana transamínasa, og meðferð síðan hafin að nýju, var hægt að hefja meðferð með ivacaftori aftur með góðum árangri (sjá kafla 4.4).

Meðan á 3. stigs rannsóknunum á tezacaftor/ivacaftor með samanburði við lyfleysu stóð (allt að 24 vikur), var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8, >5 eða >3-föld eðlileg efri mörk, 0,2%, 1,0% og 3,4% hjá sjúklingum á tezacaftori/ivacaftori og 0,4%, 1,0% og 3,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Einn sjúklingur (0,2%) á meðferð og 2 sjúklingar (0,4%) á lyfleysu hættu meðferðinni til frambúðar vegna hækkunar transamínasa. Hækkun transamínasa >3-föld eðlileg efri mörk ásamt hækkun á heildarbilirúbíni >2-föld eðlileg efri mörk átti sér ekki stað hjá neinum sjúklinganna sem fengu tezacaftor/ivacaftor.

Meðan á 24 vikna, 3. stigs rannsókninni á ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori með samanburði við lyfleysu stóð, voru gildin 1,5%, 2,5% og 7,9% hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor og 1,0%, 1,5% og 5,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni aukaverkunarinnar transamínasahækkun var 10,9% hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori og 4,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Börn

Öryggisupplýsingarnar um ivacaftor voru metnar hjá 6 sjúklingum á aldrinum 4 mánaða til allt að 6 mánaða, 11 sjúklingum á aldrinum 6 mánaða til allt að 12 mánaða, 19 sjúklingum á aldrinum 12 mánaða til allt að 24 mánaða, 34 sjúklingum á aldrinum 2 ára til allt að 6 ára, 61 sjúklingi á aldrinum 6 ára til allt að 12 ára og 94 sjúklingum á aldrinum 12 ára til allt að 18 ára.

Almennt er samræmi á milli öryggisupplýsinga hjá börnum á aldrinum 4 mánaða og eldri og einnig hjá fullorðnum sjúklingum.

Tíðni transamínasahækkana (ALAT eða ASAT) sem kom fram í rannsóknnum 2, 5 og 6 (sjúklingar á aldrinum 6 ára til allt að 12 ára), rannsókn 7 (sjúklingar á aldrinum 2 ára til allt að 6 ára) og rannsókn 8 (sjúklingar á aldrinum 6 mánaða til allt að 24 mánaða) er lýst í töflu 3. Í rannsóknunum með samanburði við lyfleysu var tíðni transamínasahækkana sambærileg í meðferðum með ivacaftori (15,0%) og lyfleysu (14,6%). Hæstu gildi lifrarprófa voru almennt hærri hjá börnum heldur en hjá eldri sjúklingum. Hjá öllum sjúklingahópum lækkuðu hæstu gildi lifrarprófa aftur niður í upphafsgildi eftir að hlé var gert á lyfjagjöf og í nánast öllum tilvikum þar sem gert var hlé á lyfjagjöf vegna hækkaðra transamínasa og henni síðan haldið áfram, var hægt að hefja gjöf ivacaftors að nýju með góðum árangri (sjá kafla 4.4). Tilvik sem bentu til jákvæðrar endurútsætningar (e. positive rechallenge) sáust. Í rannsókn 7 var meðferð með ivacaftori hætt til frambúðar hjá einum sjúklingi. Í rannsókn 8 fékk enginn sjúklinganna hækkun á heildarbílirúbíni eða hætti á meðferð með ivacaftori vegna transamínasahækkana í hvorugum aldurshópnum (sjá meðhöndlun hækkaðra transamínasa í kafla 4.4).

Tafla 3: Transamínasahækkunarir hjá sjúklingum á aldrinum 4 mánaða til < 12 ára sem fengu ivacaftor sem einlyfjameðferð

	n	% sjúklinga > 3 × eðlileg efri mörk	% sjúklinga > 5 × eðlileg efri mörk	% sjúklinga > 8 × eðlileg efri mörk
6 til < 12 ára	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 til < 6 ára	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 til < 24 mánaða	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 til < 12 mánaða	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 til < 6 mánaða	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun ivacaftors. Meðferð við ofskömmun felst í almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirliti með lífsmörkum, lifrarprófum og klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur öndunarfæralyf, ATC-flokkur: R07AX02

Verkunarháttur

Ivacaftor eflir CFTR próteinið, þ.e. *in vitro* eykur ivacaftor opnun CFTR jónaganga og þar með eykst klóríðjónaflæði þegar um er að ræða tilteknar stökkbreytingar sem hafa áhrif á opnun og lokun jónaganga (sem talda eru upp í kafla 4.1) sem valda minni líkum á jónaganga-opnun samanborið við eðlilegt CFTR. Ivacaftor jök einnig líkur á jónaganga-opnun þegar um er að ræða *R117H-CFTR*, þar sem líkur á jónaganga-opnun eru minnkaðar (e. gating) og minnkaða leiðni um göngin. *G970R* stökkbreytingin veldur galla í splæsingu sem leiðir til þess að lítið sem ekkert CFTR prótein verður á yfirborði frumunnar sem gæti útskýrt niðurstöðurnar hjá einstaklingum með þessa stökkbreytingu í rannsókn 5 (sjá Lyfhrif og Verkun og Öryggi).

In vitro svörun í tilraunum á himnubútum (e. single channel patch clamp) úr nagdýrafrumum sem tjá stökkbreytt CFTR prótein samsvarar ekki endilega *in vivo* svörun m.t.t. lyfhrifa (t.d. klóríðjónapéttni í svita) eða klíníks ávinnings. Nákvæmur verkunarháttur þess að ivacaftor lengir gangavirkni eðlilegra og sumra stökkbreyttra CFTR próteina í þessu ferli hefur ekki verið að fullu skýrður.

Lyfhrif

Í rannsóknum 1 og 2 hjá sjúklingum með *G551D* stökkbreytinguna á einni samsætu *CFTR* gensins, leiddi ivacaftor til skjótrar (15 daga), verulegrar (meðalbreyting á klóríðjónapéttni í svita frá upphafsmælingu til og með 24. viku var -48 mmól/l [95% CI -51, -45] og -54 mmól/l [95% CI -62, -47], í hvoru tilviki fyrir sig), og viðvarandi (í 48 vikur) lækkunar á klóríðjónapéttni í svita.

Í rannsókn 5, 1. hluta hjá sjúklingum sem höfðu stökkbreytingu sem ekki var *G551D* stökkbreyting sem hefur áhrif á opnun jónaganga, (e. non-*G551D* gating mutation) á *CFTR* geninu, leiddi meðferð með ivacaftori til skjótrar (15 daga) og verulegrar meðalbreytingar frá upphafsgildi á klóríðjónapéttni í svita, um -49 mmól/l (95% CI -57, -41) meðan á 8-vikna meðferð stóð. Hins vegar var heildarbreytingin á klóríðjónapéttni í svita í 8. viku, hjá sjúklingum með *G970R-CFTR* stökkbreytinguna, að meðaltali (staðalfrávik) -6,25 (6,55) mmól/l. Svipaðar niðurstöður og í 1. hluta sáust í 2. hluta rannsóknarinnar. Við læknisheimsókn til eftirfylgni eftir 4 vikur (4 vikum eftir að gjöf ivacaftors lauk) stefndu meðalgildi klóríðjónapéttni í svita hjá hverjum hópi fyrir sig í átt að þeim gildum sem mældust fyrir meðferð.

Í rannsókn 6 hjá sjúklingum á aldrinum 6 ára eða eldri með slímseigusjúkdóm sem höfðu *R117H* stökkbreytingu á *CFTR* geninu, var munurinn milli meðferða á meðalbreytingu eftir 24 vikur frá upphafi á klóríðjónapéttni í svita að meðaltali -24 mmól/l (95% CI -28, -20). Í greiningum á undirhópi eftir aldri, var munurinn milli meðferða -21,87 mmól/l (95% CI: -26,46; -17,28) hjá sjúklingum 18 ára og eldri og -27,63 mmól/l (95% CI: -37,16; -18,10) hjá sjúklingum á aldrinum 6-11 ára. Tveir sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára voru skráðir í rannsóknina.

Í rannsókn 7 hjá sjúklingum á aldrinum 2 ára til allt að 6 ára sem voru með stökkbreytingu sem hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga á að minnsta kosti einni samsætu á *CFTR* geninu og fengu annaðhvort 50 mg eða 75 mg af ivacaftori tvisvar sinnum á sólarhring, var heildarbreyting frá upphafi á klóríðjónapéttni í svita að meðaltali -47 mmól/l (95% CI -58, -36) í 24. viku.

Í rannsókn 8 hjá sjúklingum með slímseigusjúkdóm sem voru yngri en 24 mánaða var heildarbreyting frá upphafi á klóríðjónapéttni í svita -65,1 mmól/l (95% CI -74,1; -56,0) í 24. viku. Samræmi var í niðurstöðum hjá 12 mánaða til allt að 24 mánaða rannsóknarþýðinu, hjá 6 mánaða til allt að 12 mánaða rannsóknarþýðinu og hjá 4 mánaða til allt að 6 mánaða rannsóknarþýðinu.

Verkun og öryggi

Rannsóknir 1 og 2: Rannsóknir á sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með G551D stökkbreytingar sem hafa áhrif á opnun og lokun jónaganga.

Verkun ivacaftors hefur verið metin í tveimur 3. stigs, slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, sem höfðu G551D stökkbreytinguna á að minnsta kosti einni samsætu CFTR gensins, voru í stöðugu klínísku ástandi og höfðu $\geq 40\%$ af áætluðu FEV₁.

Sjúklingum í báðum rannsóknunum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort 150 mg af ivacaftori eða lyfleysu á 12 klst. fresti með fiturikum mat í 48 vikur, auk sinnar venjulegu meðferðar við slímseigjusjúkdómi (t.d. tóbramýcín eða dornasi alfa). Notkun yfirþrýstinnar natríumklóríðlausnar til innöndunar var ekki leyfð.

Í rannsókn 1 var rannsakaður 161 sjúklingur á aldrinum 12 ára eða eldri; 122 (75,8%) sjúklinganna var með F508del stökkbreytinguna á 2. samsætunni. Við upphaf rannsóknarinnar var tíðni notkunar annarra lyfja hærrí hjá sjúklingum í hópnum sem fékk lyfleysu en hjá hópnum sem fékk ivacaftor. Þessi lyf voru m.a. dornasi alfa (73,1% samanborið við 65,1%), salbútamól (53,8% samanborið við 42,2%), tóbramýcín (44,9% samanborið við 33,7%) og salmeteról/flúticazón (41,0% samanborið við 27,7%). Í upphafi var áætlað meðalgildi FEV₁ 63,6% (á bilinu: 31,6% til 98,2%) og meðalaldur var 26 ár (aldursbil: 12 til 53 ára).

Í rannsókn 2 voru rannsakaðir 52 sjúklingar sem voru á aldrinum 6 til 11 ára við upphafsskoðun. Meðalþyngd (staðalfrávik) var 30,9 (8,63) kg og voru 42 sjúklinganna (80,8%) með F508del stökkbreytinguna á 2. samsætunni. Í upphafi var áætlað meðalgildi FEV₁ 84,2% (á bilinu: 44,0% til 133,8%) og meðalaldur var 9 ár (aldursbil: 6 til 12 ára). Átta sjúklingar (30,8%) í hópnum sem fékk lyfleysu og 4 sjúklingar (15,4%) í hópnum sem fékk ivacaftor voru með áætlað FEV₁ minna en 70% í upphafi.

Aðalendapunktur verkunar í báðum rannsóknunum var heildarbreyting frá upphafi að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ á 24 vikna meðferðartímabili.

Munurinn milli ivacaftors og lyfleysu á heildarbreytingu (95% CI) frá upphafi að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 24 vikur var 10,6 prósentustig (8,6; 12,6) í rannsókn 1 og 12,5 prósentustig (6,6; 18,3) í rannsókn 2. Munurinn milli ivacaftors og lyfleysu á hlutfallslegri breytingu (95% CI) frá upphafi, að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 24 vikur var 17,1% (13,9; 20,2) í rannsókn 1 og 15,8% (8,4; 23,2) í rannsókn 2. Meðalbreyting frá upphafi og að 24 vikum liðnum á FEV₁ (í lítrum) var 0,37 lítrar hjá hópnum sem fékk ivacaftor og 0,01 lítri hjá hópnum sem fékk lyfleysu í rannsókn 1 og 0,30 lítrar hjá hópnum sem fékk ivacaftor og 0,07 lítrar hjá hópnum sem fékk lyfleysu í rannsókn 2. Í báðum rannsóknunum varð skjót (15 dagar) og langvarandi (48 vikur) hækkun á FEV₁ gildi.

Munurinn milli ivacaftors og lyfleysu á heildarbreytingu (95% CI) frá upphafi að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 24 vikur hjá sjúklingum á aldrinum 12 til 17 ára í rannsókn 1 var 11,9 prósentustig (5,9; 17,9). Munurinn milli ivacaftors og lyfleysu á heildarbreytingu (95% CI) frá upphafi að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 24 vikur hjá sjúklingum með áætluðu FEV₁ í upphafi sem var meira en 90% í rannsókn 2 var 6,9 prósentustig (-3,8; 17,6).

Niðurstöður fyrir klínískt marktæka, annars stigs endapunkta eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4: Áhrif ivacaftors á aðra endapunkta verkunar í rannsóknum 1 og 2

Endapunktur	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
	Mismunur á milli meðferða ^a (95% CI)	<i>P</i> gildi	Mismunur á milli meðferða ^a (95% CI)	<i>P</i> gildi
Heildarbreyting að meðaltali frá upphafi á CFQ-R^böndunarfærágildum (stig)^c				
Eftir 24 vikur	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Eftir 48 vikur	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Hlutfallsleg hættu á versnun sjúkdóms í lungum				
Eftir 24 vikur	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Eftir 48 vikur	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Heildarbreyting að meðaltali frá upphafi á líkamsþyngd (kg)				
Í 24. viku	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Í 48. viku	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Heildarbreyting að meðaltali frá upphafi á líkamsþyngdarstuðli (kg/m²)				
Í 24. viku	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Í 48. viku	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Meðalbreyting frá upphafi á z-gildum				
Þyngd miðað við aldur í z-gildi í 48. viku ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Líkamsþyngdarstuðull miðað við aldur í z-gildi í 48. viku ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

CI: Öryggismörk (e. confidence interval); NA: engin greining gerð vegna lágrar tíðni atvika (e. not analysed).

a Munur milli meðferða = verkun ivacaftors – verkun lyfleysu

b CFQ-R: CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm.

c Gögnum úr rannsókn 1 var safnað saman úr CFQ-R hjá fullorðnum/unglingum og CFQ-R hjá börnum á aldrinum 12 til 13 ára. Gögn í rannsókn 2 voru fengin úr CFQ-R hjá börnum á aldrinum 6 til 11 ára.

d Áhættuhlutfall tíma fram að fyrstu versnun sjúkdóms í lungum

e Hjá sjúklingum yngri en 20 ára (CDC-vaxtarlinurit)

Rannsókn 5: rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með stökkbreytingar sem hafa áhrif á opnun og lokun jónaganga, sem ekki eru G551D stökkbreytingar

Rannsókn 5 var 3. stigs slembiröðuð, tvíblind, víxluð samanburðarrannsókn með lyfleysu (1. hluti) í tveimur hlutum sem fylgt var eftir með 16-vikna opnu framhaldstímabili (2. hluti) til þess að meta verkun og öryggi ivacaftors hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 6 ára og eldri, sem hafa *G970R* stökkbreytingu á *CFTR* geninu eða stökkbreytingu sem ekki er *G551D* stökkbreyting en hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* eða *G1349D*).

Í 1. hluta rannsóknarinnar var sjúklingum slembiraðað 1:1 til þess að fá annaðhvort 150 mg af ivacaftori eða lyfleysu á 12 klst. fresti, gefið með fituríkum mat, í 8 vikur til viðbótar við þá meðferð við slímseigjusjúkdómi sem þeim hafði verið ávísað, og síðan víxlað yfir á hina meðferðina í seinni 8 vikurnar eftir 4 til 8 vikna útskolunartímabil. Notkun yfirþrýstinnar saltlausnar til innöndunar var ekki leyfð. Í 2. hluta fengu allir sjúklingar ivacaftor samkvæmt ábendingu í 1. hluta í 16 vikur til viðbótar. Tímalengd samfelldrar meðferðar með ivacaftori var 24 vikur fyrir sjúklinga sem fengu

lyfleysu/ivacaftor meðferðarröð, samkvæmt slembiröðun í 1. hluta og 16 vikur hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor/lyfleysu meðferðarröð, samkvæmt slembiröðun í 1. hlutanum.

Þrjátíu og níu sjúklingar (meðalaldur 23 ár) með upphafsgildi $FEV_1 \geq 40\%$ af áætluðu gildi (meðalgildi FEV_1 78% af áætluðu gildi [á bilinu: 43% til 119%]) voru teknir inn í rannsóknina. Sextíu og tvö prósent (24/39) þeirra voru með *F508del-CFTR* stökkbreytinguna á 2. samsætunni. Alls héldu 36 sjúklingar áfram í 2. hluta (18 í hvorri meðferðarröð).

Í 1. hluta rannsóknar 5 var áætlað prósentuhlutfall FEV_1 að meðaltali í upphafi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu 79,3% en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ivacaftori var þetta gildi 76,4%. Meðalgildi eftir upphafsgildi var 76,0% og 83,7% í hvorum hópi fyrir sig, talið upp í sömu röð. Meðalgildi heildarbreytingar frá upphafsgildi til loka 8. viku í prósentum af áætluðu FEV_1 (aðalendapunkti verkunar) var 7,5% á ivacaftor tímabilinu og -3,2% á lyfleysutímabilinu. Merkjalegur munur (95% CI) á milli meðferðar með ivacaftori og lyfleysu var 10,7% (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Áhrif ivacaftors hjá öllum þátttakendum í rannsókn 5 (þ.m.t. aukaendapunktarnir heildarbreyting á líkamsþyngdarstuðli eftir 8 vikur á meðferð og heildarbreyting á stigum samkvæmt svörum m.t.t. öndunar við spurningalista fyrir slímseigjusjúkdóm (e. Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R]) eftir 8 vikur á meðferð) og eftir einstökum stökkbreytingum (heildarbreyting á klóríðjónapéttni í svita og á áætluðu prósentuhlutfalli FEV_1 í 8. viku) eru sett fram í töflu 5. Samkvæmt klínískri svörun (áætluðu prósentuhlutfalli FEV_1) og svörun m.t.t. lyfhrifa (klóríðjónapéttni í svita) við ivacaftori, var ekki hægt að staðfesta verkun hjá sjúklingum með *G970R* stökkbreytinguna.

Tafla 5: Áhrif ivacaftors m.t.t. verkunarbreyta hjá öllum hópnunum og fyrir einstakar *CFTR* stökkbreytingar

Heildarbreyting á prósentuhlutfalli áætlaðs FEV_1	Líkamsþyngdarstuðull (kg/m^2)	CFQ – R m.t.t. öndunar, skor (stig)
Eftir 8 vikur	Eftir 8 vikur	Eftir 8 vikur
Allir sjúklingar (N=39)		
Niðurstöður sýndar sem meðalbreyting (95% CI) frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Sjúklingum raðað eftir tegundum stökkbreytinga (n)		
Niðurstöður sýndar sem meðalbreyting (lágmark, hámark) frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ivacaftori, eftir 8 vikur*:		
Stökkbreyting (n)	Heildarbreyting á klóríðjónapéttni í svita (mmól/l)	Heildarbreyting á prósentuhlutfalli áætlaðs FEV_1 (prósentustig)
	Eftir 8 vikur	Eftir 8 vikur
<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)

* Tölfræðipróf voru ekki gerð vegna þess hve einstakar stökkbreytingar voru fáar.

[†] Endurspeglar niðurstöður frá eina sjúklingnum með *G551S* stökkbreytinguna skv. upplýsingum frá 8-vikna tímapunktinum.

^{††} n=3 fyrir greiningu á heildarbreytingu á klóríðjónapéttni í svita.

[#] Veldur galla í splæsingunni sem leiðir til þess að lítið sem ekkert *CFTR* prótein verður á yfirborði frumunnar.

Í 2. hluta rannsóknar 5 var heildarbreyting í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 16 vikur (hjá sjúklingum sem var slembiraðað í ivacaftor/lyfleysu meðferðarröðina í 1. hluta), af samfelldri meðferð með ivacaftori að meðaltali (staðalfrávik) 10,4% (13,2%). Við læknisheimsókn til eftirfylgni, 4 vikum eftir að gjöf ivacaftors lauk, var heildarbreyting í prósentum af áætluðu FEV₁ í 16. viku í 2. hluta að meðaltali (staðalfrávik) -5,9% (9,4%). Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á lyfleysu/ivacaftor meðferðarröðina í 1. hluta varð frekari breyting að meðaltali (staðalfrávik) 3,3% (9,3%) í prósentum af áætluðu FEV₁ eftir 16 vikur til viðbótar af meðferð með ivacaftori. Í læknisheimsókn til eftirfylgni, 4 vikum eftir að gjöf ivacaftors lauk, var heildarbreyting í prósentum af áætluðu FEV₁ í 16. viku í 2. hluta að meðaltali (staðalfrávik) -7,4% (5,5%).

Rannsókn 3: rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með F508del stökkbreytinguna á CFTR geninu

Rannsókn 3 (hluti A) var 16-vikna, 4:1 slembiröðuð, tvíblind, 2. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á samhliða hópum. Ivacaftor (150 mg á 12 klst. fresti) var gefið 140 sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem voru 12 ára og eldri og sem voru arfhreinir með F508del stökkbreytinguna á CFTR geninu og höfðu $\geq 40\%$ af áætluðu FEV₁.

Heildarbreyting frá upphafi og þar til eftir 16 vikur í prósentum af áætluðu FEV₁ (aðalendapunkti verkunar) var að meðaltali 1,5 prósentustig hjá hópnum sem fékk ivacaftor og -0,2 prósentustig hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Munur á milli meðferðar með ivacaftori og lyfleysu var áætlaður 1,7 prósentustig (95% CI -0,6; 4,1); þessi munur var ekki tölfræðilega marktækur ($P = 0,15$).

Rannsókn 4: opin framhaldsrannsókn

Í rannsókn 4 voru sjúklingar sem luku meðferð í rannsókn 1 og 2 með lyfleysu settir á ivacaftor en sjúklingar sem höfðu verið á ivacaftor fengu það áfram í að lágmarki 96 vikur, þ.e. tímalengd meðferðar með ivacaftor var að minnsta kosti 96 vikur hjá sjúklingum í lyfleysu/ivacaftor hópnum og að minnsta kosti 144 vikur hjá sjúklingum í ivacaftor/ivacaftor hópnum.

Eitt hundrað fjörutíu og fjórir (144) sjúklingar úr rannsókn 1 héldu áfram í rannsókn 4, 67 í lyfleysu/ivacaftor hópnum og 77 í ivacaftor/ivacaftor hópnum. Fjörutíu og átta (48) sjúklingar úr rannsókn 2 héldu áfram í rannsókn 4, 22 í lyfleysu/ivacaftor hópnum og 26 í ivacaftor/ivacaftor hópnum.

Í töflu 6 má sjá niðurstöður um heildarbreytingu í prósentum að meðaltali (staðalfrávik) af áætluðu FEV₁ fyrir báða sjúklingahópna. Fyrir sjúklinga í lyfleysu/ivacaftor hópnum er upphafsgildið í prósentum af áætluðu FEV₁ tekið úr rannsókn 4, en fyrir sjúklingana í ivacaftor/ivacaftor hópnum er upphafsgildið tekið úr rannsókn 1 og 2.

Tafla 6: Áhrif ivacaftors á áætlað FEV₁ í prósentum í rannsókn 4

Upphafsrannsókn og meðferðarhópur	Tímalengd meðferðar með ivacaftori (vikur)	Heildarbreyting frá upphafsgildi í prósentum á áætluðu FEV ₁ (prósentustig)	
		Fjöldi (n)	Meðaltal (staðalfrávik)
Rannsókn 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Lyfleysa	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Rannsókn 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Lyfleysa	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Meðferðin fór fram í blindaðri, 3. stigs samanburðarrannsókn sem stóð í 48 vikur.

[†] Breyting frá grunnildi í fyrri rannsókn eftir 48 vikna meðferð með lyfleysu.

Þegar samanburður er gerður á heildarbreytingu að meðaltali (staðalfrávik) í prósentum af áætluðu FEV₁ miðað við upphafsgildi úr rannsókn 4 hjá sjúklingum í ivacaftor/ivacaftor hópnum (n=72) sem héldu áfram úr rannsókn 1 kemur fram að heildarbreyting að meðaltali (staðalfrávik) í prósentum af áætluðu FEV₁ er 0,0% (9,05), en hjá sjúklingum í ivacaftor/ivacaftor hópnum (n = 25) sem héldu áfram úr rannsókn 2 var gildið 0,6% (9,1). Þetta sýnir að sjúklingar í ivacaftor/ivacaftor hópnum héldu þeim bata í prósentum af áætluðu FEV₁ sem þeir höfðu náð eftir 48 vikur í upphafsrannsókninni (frá degi 0 til loka 48. viku) í 144 vikur. Batinn jókst ekki í rannsókn 4 (frá 48. viku til loka 144. viku).

Hjá sjúklingum í lyfleysu/ivacaftor hópnum úr rannsókn 1 var tíðni versunar lungnasjúkdóms á ársgrundvelli hærri í upphafsrannsókninni þegar sjúklingarnir fengu lyfleysu (1,34 tilvik/ár) en í eftirfylgjandi rannsókn 4 þegar sjúklingarnir voru settir yfir á ivacaftor (0,48 tilvik/ár frá 1. degi til loka 48. viku og 0,67 tilvik/ár í 48. til 96. viku). Hjá sjúklingum í ivacaftor/ivacaftor hópnum úr rannsókn 1 var tíðni versunar lungnasjúkdóms á ársgrundvelli 0,57 tilvik/ár frá 1. degi til 48. viku þegar sjúklingarnir voru á ivacaftori. Þegar þeir héldu áfram yfir í rannsókn 4 var tíðni versunar lungnasjúkdóms á ársgrundvelli 0,91 tilvik/ár frá 1. degi til 48. viku og 0,77 tilvik/ár frá 48. viku til 96. viku.

Hjá sjúklingum sem komu úr rannsókn 2 voru tilvikin fá þegar á heildina er litið.

Rannsókn 6: rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með R117H stökkbreytingu á CFTR geninu

Í rannsókn 6 var lagt mat á 69 sjúklinga sem voru 6 ára og eldri; 53 sjúklingar (76,8%) höfðu F508del stökkbreytinguna á 2. samsætunni. Staðfesta R117H fjöl-T afbrigðið var 5T hjá 38 sjúklingum og 7T hjá 16 sjúklingum. Upphafsgildi áætlaðs FEV₁ var að meðaltali 73% (á bilinu 32,5% til 105,5%) og meðalaldur var 31 ár (á bilinu 6 til 68 ár). Heildarbreyting frá upphafi eftir 24 vikur var að meðaltali í prósentum af áætluðu FEV₁ (aðalendapunkti verkunar) 2,57 prósentustig í ivacaftorhópnum og 0,46 prósentustig í lyfleysuhópnum. Áætlaður munur milli ivacaftormeðferðar og lyfleysu var 2,1 prósentustig (95% CI -1,1; 5,4).

Fyrirfram skipulögð greining á undirhópum var gerð hjá sjúklingum 18 ára og eldri (26 sjúklingum á lyfleysu og 24 á ivacaftori). Meðferð með ivacaftori leiddi að meðaltali til heildarbreytingar eftir 24 vikur í prósentum af áætluðu FEV₁ sem var 4,5 prósentustig í ivacaftorhópnum samanborið við -0,46 prósentustig í lyfleysuhópnum. Áætlaður munur milli ivacaftormeðferðar og lyfleysu var 5,0 prósentustig (95% CI 1,1; 8,8).

Í greiningu á undirhópi sjúklinga með staðfest R117H-5T erfðafræðilegt afbrigði, var munurinn á heildarbreytingu að meðaltali frá upphafi eftir 24 vikur í prósentum af áætluðu FEV₁ milli ivacaftors og lyfleysu 5,3% (95% CI 1,3; 9,3). Hjá sjúklingum með staðfest R117H-7T erfðafræðilegt afbrigði, var meðferðarmunurinn milli ivacaftors og lyfleysu 0,2% (95% CI -8,1; 8,5).

Hvað varðar aðrar breytur kom enginn munur á meðferð fram þegar ivacaftor var borið saman við lyfleysu í heildarbreytingu frá upphafi á líkamsþyngdarstuðli eftir 24 vikur yfir í fyrstu breytingu á öndun. Breytingar á meðferð komu fram í heildarbreytingu á stigum varðandi öndun á CFQ-R spurningalista til og með viku 24 (munur milli meðferða á ivacaftormeðferð samanborið við lyfleysu var 8,4 stig [95% CI 2,2; 14,6]) og varðandi meðalbreytingu frá upphafi á klóríðjónaþéttni í svita (sjá Lyfhrif).

Rannsókn 7: rannsókn hjá börnum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 2 ára til allt að 6 ára sem eru með G551D eða aðra stökkbreytingu sem hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga

Lyfjahlvörf, öryggi og verkun ivacaftors voru metin hjá 34 sjúklingum á aldrinum 2 ára til allt að 6 ára með slímseigjusjúkdóm og G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eða S549R stökkbreytingu á CFTR geninu, í 24-vikna rannsókn á ivacaftori án samanburðarhóps (sjúklingar sem voru minna en 14 kg að þyngd fengu 50 mg af ivacaftori og sjúklingar sem voru 14 kg

eða meira að þyngd fengu 75 mg af ivacaftori). Ivacaftor var gefið til inntöku á 12 klst. fresti með fituríkum mat, auk annarrar ávísaðrar meðferðar við slímseigjuskjúkdómi.

Sjúklingar í rannsókn 7 voru á aldrinum 2 ára til allt að 6 ára (meðalaldur var 3 ár). Tuttugu og sex sjúklingar af þeim 34 sjúklingum sem teknir voru inn í rannsóknina (76,5%) voru með *CFTR* arfgerð *G551D/F508del* og aðeins 2 sjúklingar voru með stökkbreytingu sem ekki var *G551D* stökkbreyting (*S549N*). Í upphafi meðferðar var klóríðjónapéttni í svita að meðaltali (staðalfrávik) ($n = 25$) 97,88 mmól/l (14,00). Meðalgildi (staðalfrávik) elastasa-1 í hægðum við upphaf rannsóknar ($n = 27$) var 28 µg/g (95).

Aðalendapunkturinn varðaði öryggi og var metinn til loka 24. viku (sjá kafla 4.8). Aukaendapunktur og rannsóknarendapunktur (e. exploratory endpoints) varðandi verkun voru heildarbreyting frá upphafi á klóríðjónapéttni í svita í 24 vikur á meðferð, heildarbreyting frá upphafi á þyngd, líkamsþyngdarstuðli og líkamshæð (byggt á z-gildum fyrir þyngd, líkamsþyngdarstuðul og hæð) eftir 24 vikur á meðferð og mælingar á starfsemi briss svo sem elastasi-1 í hægðum. Gögn um áætlað FEV₁ í prósentum (rannsóknarendapunktur) fengust fyrir 3 sjúklinga í hópnum sem fékk 50 mg skammt af ivacaftori og fyrir 17 sjúklinga í hópnum sem fékk 75 mg skammt af ivacaftori.

Að meðaltali (staðalfrávik) var heildarbreyting (báðir hóparnir sem fengu ivacaftor lagðir saman) frá upphafi á líkamsþyngdarstuðli í 24. viku 0,32 kg/m² (0,54) og breyting á z-gildi heildarlíkamsþyngdarstuðuls-fyrir-aldur var 0,37 (0,42). Að meðaltali (staðalfrávik) var heildarbreyting á z-gildi hæðar-fyrir-aldur -0,01 (0,33). Að meðaltali (staðalfrávik) var heildarbreyting frá upphafi á elastasa-1 í hægðum ($n = 27$) 99,8 µg/g (138,4). Sex sjúklingar með upphafleg gildi lægri en 200 µg/g náðu, í 24. viku, gildi sem var ≥ 200 µg/g. Að meðaltali (staðalfrávik) var heildarbreyting frá upphafi á áætluðu FEV₁ í prósentum í 24. viku (rannsóknarendapunktur) 1,8 (17,81).

Rannsókn 8: rannsókn hjá börnum með slímseigjuskjúkdóm yngri en 24 mánaða

Lyfjahlvörf, öryggi og verkun ivacaftors hjá sjúklingum með slímseigjuskjúkdóm á aldrinum 4 mánaða til allt að 24 mánaða voru metin hjá rannsóknarþýði í yfirstandandi 24-vikna, opinni, 3. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum yngri en 24 mánaða (rannsókn 8).

B hluti rannsóknar 8 tók til 19 sjúklinga á aldrinum 12 mánaða til allt að 24 mánaða (meðalaldur 15,2 mánuðir í upphafi rannsóknar), en 18 sjúklingar luku 24-vikna meðferðartímabilinu, 11 sjúklingar á aldrinum 6 mánaða til allt að 12 mánaða (meðalaldur 9,0 mánuðir í upphafi rannsóknar) og luku allir 11 sjúklingarnir 24-vikna meðferðartímabilinu og 6 sjúklingar á aldrinum 4 mánaða til allt að 6 mánaða (meðalaldur 4,5 mánuðir í upphafi rannsóknar) og luku allir 6 sjúklingarnir 24-vikna meðferðartímabilinu. Sjúklingarnir fengu 25 mg, 50 mg eða 75 mg af ivacaftori eftir aldri og því hver líkamsþyngd þeirra var í hverri komu í rannsókninni (sjá kafla 4.2). Ivacaftor var gefið til inntöku á 12 klst. fresti með fituríkum mat. Sjúklingar héldu áfram á þeirri hefðbundnu meðferð við slímseigjuskjúkdómi sem þeim hafði verið ávísað.

Í B hluta rannsóknar 8 var aðalendapunkturinn um öryggi metinn í 24 vikur (sjá kafla 4.8). Aukaendapunktur voru mat á lyfjahlvörfum og heildarbreyting frá upphafi á klóríðjónapéttni í svita í 24 vikur á meðferð (sjá Lyfhrif). Þriðja stigs endapunktur voru m.a. mat á verkun svo sem mælingar á elastasa-1 í hægðum og á vaxtarbreytum.

Fyrir sjúklinga á aldrinum 4 mánaða til allt að 24 mánaða, þar sem bæði upphafsgildi og gildi í 24. viku liggja fyrir, eru meðalgildi (staðalfrávik) z-gilda þyngdar-fyrir-aldur, hæðar-fyrir-aldur og þyngdar-fyrir-hæð sett fram í töflu 7.

Tafla 7: Áhrif ivacaftors á vaxtarbreytur hjá sjúklingum á aldrinum 4 mánaða til allt að 24 mánaða, upphafsgildi og gildi í 24. viku

Breyta	Fjöldi sjúklinga	Upphafsgildi		Heildarbreyting í 24. viku	
		Meðalgildi (staðalfrávik)	Miðgildi (hám., lágm.)	Meðalgildi (staðalfrávik)	Miðgildi (hám., lágm.)
z-gildi þyngd-fyrir-aldur	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
z-gildi hæð-fyrir-aldur	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
z-gildi þyngd-fyrir-hæð	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

Hjá sjúklingum á aldrinum 4 mánaða til 24 mánaða, þar sem bæði upphafsgildi og gildi eftir 24 vikur lágu fyrir, höfðu 18 sjúklingar skerta brisstarfsemi í upphafi (skilgreint sem gildi elastasa-1 í hægðum <200 µg/g) með gildi elastasa-1 í hægðum í upphafi og í 24. viku að meðaltali (staðalfrávik) 25,5 µg/g (27,6) og 253,6 µg/g (128,3) talið upp í sömu röð (heildarbreyting [staðalfrávik] að meðaltali 228,41 µg/g [128,3]). Samræmi var milli niðurstaðna hjá 12 mánaða til allt að 24 mánaða, 6 mánaða til allt að 12 mánaða og 4 mánaða til allt að 6 mánaða rannsóknarþýðinu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Kalydeco hjá einum eða fleiri undirhópum barna við slímseigusjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf ivacaftors eru svipuð hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og sjúklingum með slímseigusjúkdóm.

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefinn stakur 150 mg skammtur með mat, voru meðalgildi (\pm staðalfrávik) AUC og hámarksþéttni (C_{max}) 10.600 (5.260) ng*klst./ml og 768 (233) ng/ml, hvort fyrir sig. Eftir gjöf lyfsins á 12 klukkustunda fresti náði plasmáþéttni ivacaftors jafnvægi á 3. til 5. degi og var uppsöfnunarhlutfallið á bilinu 2,2 til 2,9.

Frásög

Eftir endurtekna skammta af ivacaftori til inntöku jókst útsetning fyrir ivacaftori almennt með stærð skammta sem voru frá 25 mg á 12 klst. fresti til 450 mg á 12 klst. fresti. Útsetning fyrir ivacaftori jókst um það bil 2,5-falt til 4-falt þegar það var gefið með fituríkum mat. Því skal gefa ivacaftor með fituríkum mat. Miðgildi (bil) t_{max} er um það bil 4,0 (3,0; 6,0) klukkustundir þegar það er tekið inn með mat.

Ivacaftor kyrni (2 × 75 mg skammtapokar) hafði svipað aðgengi og 150 mg taflan þegar það var gefið heilbrigðum, fullorðnum einstaklingum með fituríkum mat. Hlutfall margfeldismeðaltals minnstu fervika (90% CI) fyrir kyrni miðað við töflur var 0,951 (0,839; 1,08) fyrir AUC_{0-∞} og 0,918 (0,750; 1,12) fyrir C_{max} . Áhrif matar á frásög ivacaftors eru svipuð fyrir bæði lyfjaformin, þ.e. töflur og kyrni.

Dreifing

Próteinbinding ivacaftors í plasma er um það bil 99%, það binst aðallega alfa 1-sýruglýkópróteini og albúminu. Ivacaftor binst ekki rauðum blóðkornum hjá mönnum. Eftir að heilbrigðir sjálfboðaliðar tóku inn 150 mg af ivacaftori með mat á 12 klst. fresti í 7 daga var meðalgildi dreifingarrúmmáls (\pm staðalfrávik) 353 l (122).

Umbrot

Umbrot ivacaftors er mikið hjá mönnum. *In vitro* og *in vivo* niðurstöður sýna að ivacaftor umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A. M1 og M6 eru tvö helstu umbrotsefni ivacaftors hjá mönnum. M1 hefur um það bil einn sjötta af virkni ivacaftors og er talið lyfjafræðilega virkt. M6 hefur innan við einn fimmtugasta af virkni ivacaftors og er ekki talið lyfjafræðilega virkt.

Áhrif arfblandinnar arfgerðar CYP3A4*22 á útsetningu fyrir ivacaftori er sambærileg við áhrif af samhliðagjöf vægs CYP3A4 hemils, sem er ekki klínískt mikilvægt. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta af ivacaftori. Gert er ráð fyrir að áhrif á sjúklinga með arfhreina arfgerð CYP3A4*22 séu meiri. Engar upplýsingar liggja hins vegar fyrir um slíka sjúklinga.

Brotthvarf

Eftir inntöku varð brotthvarf ivacaftors hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum að mestu leyti með hægðum (87,8%) eftir umbrot. Aðalumbrotsefnin M1 og M6 voru um það bil 65% af heildarskammtinum sem skildist út, 22% sem M1 og 43% sem M6. Útskilnaður óbreytts ivacaftors í þvagi var hverfandi. Lokahelmingunartími var um það bil 12 klukkustundir eftir einn stakan skammt með mat. Úthreinsun ivacaftors (CL/F) var svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Meðalúthreinsun ivacaftors (\pm staðalfrávik) eftir stakan 150 mg skammt var 17,3 (8,4) l/klst. hjá heilbrigðum einstaklingum.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf ivacaftors eru almennt línuleg með tilliti til tíma eða skammta á bilinu 25 mg til 250 mg.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Í kjölfar gjafar á stökum 150 mg skammti af ivacaftori, höfðu fullorðnir einstaklingar með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B, 7 til 9 stig) svipaða hámarksþéttni (C_{max}) ivacaftors (meðalgildi [\pm staðalfrávik] nam 735 [331] ng/ml), en um það bil tvöfalda aukningu á $AUC_{0-\infty}$ -gildi ivacaftors (meðalgildi [\pm staðalfrávik] nam 16.800 [6.140] ng*klst./ml) samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta. Eftirlíkingar til að spá fyrir um útsetningu fyrir ivacaftori við jafnvægi sýndu að með því að minnka skammtinn úr 150 mg á 12 klst. fresti í 150 mg einu sinni á sólarhring, myndu fullorðnir einstaklingar með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi hafa sambærilega lágmarksþéttni (C_{min}) við jafnvægi og þá sem fengist með skammti sem nemur 150 mg á 12 klst. fresti hjá fullorðnum einstaklingum sem ekki hafa skerta lifrarstarfsemi. Í ljósi þessara niðurstaðna er mælt með aðlögun skammta Kalydeco sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Áhrif verulega skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, gildi 10 til 15) á lyfjahlvörf ivacaftors hafa ekki verið rannsökuð. Ekki er þekkt hve mikið útsetning fyrir lyfinu er aukin hjá þessum sjúklingum en búist er við að aukningin sé meiri en fram hefur komið hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Því er ekki mælt með notkun Kalydeco hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, nema ávinningurinn vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ekki er talið nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir á lyfjahlvörfum ivacaftors hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í rannsókn á lyfjahlvörfum hjá mönnum var brotthvarf ivacaftors og umbrotsefna þess í þvagi í lágmarki (aðeins 6,6% af heildargeislavirkni kom fram í þvagi). Útskilnaður óbreytts ivacaftors í þvagi var hverfandi (minna en 0,01% eftir einn 500 mg skammt til inntöku).

Ekki er mælt með skammtaæðlögum vegna vægrar og miðlungsmikillar skerðingar á nýrnastarfsemi. Hins vegar skal gæta varúðar þegar ivacaftor er gefið sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en eða jöfn og 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Kynþáttur

Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ivacaftors hjá hvítum (n=379) og ekki hvítum (n=29) sjúklingum samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum

Kyn

Lyfjahvarfabreytur ivacaftors eru svipaðar hjá körlum og konum.

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með ivacaftori var ekki nægilegur fjöldi sjúklinga 65 ára og eldri til þess að ákvarða hvort lyfjahvarfabreytur eru svipaðar og hjá yngri fullorðnum einstaklingum eða ekki.

Börn

Áætluð útsetning fyrir ivacaftori ákvörðuð með greiningu á lyfjahvörfum hópa samkvæmt þéttni ivacaftors sem fram kom í 2. og 3. stigs rannsóknum er sett fram eftir aldurshópum í töflu 8.

Tafla 8: Meðalgildi (staðalfrávik) útsetningar fyrir ivacaftori eftir aldurshópum

Aldurshópur	Skammtur	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ,ss} (ng*klst./ml)
4 mánaða til allt að 6 mánaða (≥5 kg)	25 mg á 12 klst. fresti	371 (183)	6.480 (2.520)
6 mánaða til allt að 12 mánaða (5 kg til <7 kg)*	25 mg á 12 klst. fresti	336	5.410
6 mánaða til allt að 12 mánaða (7 kg til <14 kg)	50 mg á 12 klst. fresti	508 (252)	9.140 (4.200)
12 mánaða til allt að 24 mánaða (7 kg til <14 kg)	50 mg á 12 klst. fresti	440 (212)	9.050 (3.050)
12 mánaða til allt að 24 mánaða (≥14 kg til <25 kg)	75 mg á 12 klst. fresti	451 (125)	9.600 (1.800)
2 til 5 ára (<14 kg)	50 mg á 12 klst. fresti	577 (317)	10.500 (4.260)
2 til 5 ára (≥14 kg til <25 kg)	75 mg á 12 klst. fresti	629 (296)	11.300 (3.820)
6 til 11 ára [†] (≥14 kg til <25 kg)	75 mg á 12 klst. fresti	641 (329)	10.760 (4.470)
6 til 11 ára [†] (≥25 kg)	150 mg á 12 klst. fresti	958 (546)	15.300 (7.340)
12 til 17 ára	150 mg á 12 klst. fresti	564 (242)	9.240 (3.420)
Fullorðnir (≥18 ára)	150 mg á 12 klst. fresti	701 (317)	10.700 (4.100)

* Gildi byggð á gögnum frá einum sjúklingi; staðalfrávik ekki skráð.

[†] Útsetning hjá 6 til 11 ára börnum eru forspárgildi byggð á eftirlíkingum úr lyfjahvarfalíkani þar sem notuð voru gögn fengin frá þessum aldurshópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Meðganga og frjósemi

Ivacaftor tengdist vægri minnkun á þyngd sáðblaðra, heildarlækkunum á mælikvarðanum fyrir frjósemi, fækkun þungana hjá kvenkyns rottum sem paraðar voru við karlkyns rottur sem fengu meðferð og marktækri fækkun gulbúa og bólfestustaða ásamt meðfylgjandi minnkun á meðalfjölda afkvæma í hverju goti og meðalfjölda lífvænlegra fósturvísa í hverju goti hjá kvenkyns rottum sem fengu meðferð. Mörkin fyrir engin merkjanleg skaðleg áhrif (no observed adverse effect level (NOAEL)) fyrir frjósemi sýna útsetningarmörk sem eru 4-föld sú altæka útsetning fyrir ivacaftori og umbrotsefnum þess þegar það er gefið fullorðnum mönnum sem ivacaftor einlyfjameðferð í ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn. Ivacaftor fór yfir fylgju hjá þunguðum rottum og kaninum.

Proski við og eftir got

Ivacaftor lækkaði mæligildi fyrir lifun og mjólkurgjöf og olli minnkaðri líkamsþyngd unga. NOAEL-gildi fyrir lífvænleika og vöxt afkvæma sýna útsetningarmörk sem eru u.þ.b. 3-föld sú altæka útsetning fyrir ivacaftori og umbrotsefnum þess þegar það er gefið fullorðnum mönnum sem ivacaftor einlyfjameðferð í ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn.

Rannsóknir á ungum dýrum

Drer kom fram hjá ungum rottum sem fengu skammta af ivacaftori sem voru 0,22-föld sú útsetning sem fæst af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn sem byggist á almennri útsetningu fyrir ivacaftori og umbrotsefnum þess þegar það er gefið sem ivacaftor einlyfjameðferð frá 7. degi til 35. dags eftir fæðingu. Þetta hefur ekki komið fram hjá fósturum kvenkyns rottna sem fengu meðferð með ivacaftori frá 7. degi til 17. dags meðgöngu, ekki hjá rottuungum sem voru útsettir fyrir ivacaftori í gegnum mjólk og fram að 20. degi eftir fæðingu, ekki hjá 7 vikna gömlum rottum né heldur hjá 3,5 til 5 mánaða gömlum hundum sem fengu meðferð með ivacaftori. Hugsanlegt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumkroskarmellósi
Hýprómellósa asetat súkkínat
Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat
Mannitól
Súkralósi
Natríumlárylsúlfat (E487)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á stöðugleika blöndunnar í eina klukkustund eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Skammtapoki úr tvíása pólýetýlen tereþalat/pólýetýlen/ál/pólýetýleni (Biaxially Oriented Polyethylene Terephthalate/Polyethylene/Foil/Polyethylene [BOPET/PE/Foil/PE]).

Pakkning sem inniheldur 56 skammtapoka (inniheldur 4 aðskilin hulstur með 14 skammtapokum í hverju hulstri).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. júlí 2012.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. apríl 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Bretland (Norður-Írland)

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Umsækjandi skal framkvæma langtímarannsókn á árangri til þess að bera saman sjúkdómsframgang hjá börnum með slímseigjusjúkdóm sem hafa tiltekna CFTR stökkbreytingu sem hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga og eru á aldrinum 2 ára til og með 5 ára við upphaf meðferðar með Kalydeco og sjúkdómsframgang hjá samhliða þöruðum hópi barna með slímseigjusjúkdóm sem hafa aldrei fengið meðferð með Kalydeco.	Bráðabirgðagreining 1: Desember 2017
	Bráðabirgðagreining 2: Desember 2019
	Bráðabirgðagreining 3: Desember 2021
	Lokaskýrsla: Desember 2023

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU – 56-TAFLNA PAKKNING

1. HEITI LYFS

Kalydeco 150 mg filmhúðaðar töflur
ivacaftor.

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 150 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Takið lyfið inn með fituríkum mat.

Ekki má brjóta, tyggja eða leysa upp töflurnar.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kalydeco 150 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR – 56-TAFLNA PAKKNING**

1. HEITI LYFS

Kalydeco 150 mg töflur
ivacaftor.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUHULSTUR – 28-TAFLNA PAKKNING

1. HEITI LYFS

Kalydeco 150 mg filmhúðaðar töflur
ivacaftor.

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 150 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um.

Takið lyfið inn með fituríkum mat.

Ekki má brjóta, tyggja eða leysa upp töflurnar.

Stingið inn flipanum hér fyrir neðan til að loka

Opnið

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kalydeco 150 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÞYNNUHULSTUR – 28-TAFLNA PAKKNING

1. HEITI LYFS

Kalydeco 150 mg filmhúðaðar töflur
ivacaftor.

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 150 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Notið lyfið alltaf eins og lækningarnir hefur sagt til um.

Takið lyfið inn með fituríkum mat.

Ekki má brjóta, tyggja eða leysa upp töflurnar.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR – 28-TAFLNA PAKKNING**

1. HEITI LYFS

Kalydeco 150 mg töflur
ivacaftor.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUHULSTUR – 28-TAFLNA PAKKNING

1. HEITI LYFS

Kalydeco 75 mg filmuhúðaðar töflur
ivacaftor.

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 75 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um.

Takið lyfið inn með fituríkum mat.

Ekki má brjóta, tyggja eða leysa upp töflurnar.

Stingið inn flipanum hér fyrir neðan til að loka

Opnið

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Kalydeco 75 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÞYNNUHULSTUR – 28-TAFLNA PAKKNING

1. HEITI LYFS

Kalydeco 75 mg filmuhúðaðar töflur
ivacaftor.

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 75 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um.

Takið lyfið inn með fituríkum mat.

Ekki má brjóta, tyggja eða leysa upp töflurnar.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR – 28-TAFLNA PAKKNING**

1. HEITI LYFS

Kalydeco 75 mg töflur
ivacaftor.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

Kalydeco 150 mg filmhúðaðar töflur
ivacaftor.

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 150 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Takið lyfið inn með fituríkum mat.

Ekki má brjóta, tyggja eða leysa upp töflurnar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kalydeco 150 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Kalydeco 150 mg filmhúðaðar töflur
ivacaftor.

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 150 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Kalydeco 25 mg kyrni í skammtapoka
ivacaftor.

2. VIRKT EFNI

Hver skammtapoki af kyrni inniheldur 25 mg af ivacaftori.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

56 skammtapokar

4 aðskilin hulstur með 14 skammtapokum í hverju hulstri

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Blandið öllu innihaldi skammtapokans saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva sem hentar viðkomandi aldri og er við eða undir stofuhita og neytið alls magnsins.

Notið innan einnar klukkustundar frá blöndun, rétt fyrir eða eftir neyslu fituríks matar eða millibita.

Lyftið hér til að opna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kalydeco 25 mg kyrni

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HULSTUR FYRIR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Kalydeco 25 mg kyrni í skammtapoka
ivacaftor.

2. VIRKT EFNI

Hver skammtapoki af kyrni inniheldur 25 mg af ivacaftori.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

14 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Blandið öllu innihaldi skammtapokans saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva sem hentar viðkomandi aldri og er við eða undir stofuhita og neytið alls magnsins.

Notið innan einnar klukkustundar frá blöndun, rétt fyrir eða eftir neyslu fituríks matar eða millibita.

Notið skammtana fyrir alla 7 dagana áður en byrjað er á nýju hulstri.

Morgunn

Kvöld

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/006

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kalydeco 25 mg kyrni
ivacaftor.
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Kalydeco 50 mg kyrni í skammtapoka
ivacaftor.

2. VIRKT EFNI

Hver skammtapoki af kyrni inniheldur 50 mg af ivacaftori.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

56 skammtapokar

4 aðskilin hulstur með 14 skammtapokum í hverju hulstri

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Blandið öllu innihaldi skammtapokans saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva sem hentar viðkomandi aldri og er við eða undir stofuhita og neytið alls magnsins.

Notið innan einnar klukkustundar frá blöndun, rétt fyrir eða eftir neyslu fituríks matar eða millibita.

Lyftið hér til að opna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kalydeco 50 mg kyrni

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HULSTUR FYRIR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Kalydeco 50 mg kyrni í skammtapoka
ivacaftor.

2. VIRKT EFNI

Hver skammtapoki af kyrni inniheldur 50 mg af ivacaftori.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

14 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Blandið öllu innihaldi skammtapokans saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva sem hentar viðkomandi aldri og er við eða undir stofuhita og neytið alls magnsins.

Notið innan einnar klukkustundar frá blöndun, rétt fyrir eða eftir neyslu fituríks matar eða millibita.

Notið skammtana fyrir alla 7 dagana áður en byrjað er á nýju hulstri.

Morgunn

Kvöld

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/003

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kalydeco 50 mg kyrni
ivacaftor.
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Kalydeco 75 mg kyrni í skammtapoka
ivacaftor.

2. VIRKT EFNI

Hver skammtapoki af kyrni inniheldur 75 mg af ivacaftori.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

56 skammtapokar

4 aðskilin hulstur með 14 skammtapokum í hverju hulstri

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Blandið öllu innihaldi skammtapokans saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva sem hentar viðkomandi aldri og er við eða undir stofuhita og neytið alls magnsins.

Notið innan einnar klukkustundar frá blöndun, rétt fyrir eða eftir neyslu fituríks matar eða millibita.

Lyftið hér til að opna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Kalydeco 75 mg kyrni

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HULSTUR FYRIR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Kalydeco 75 mg kyrni í skammtapoka
ivacaftor.

2. VIRKT EFNI

Hver skammtapoki af kyrni inniheldur 75 mg af ivacaftori.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni í skammtapoka

14 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Notkunarleiðbeiningar

Blandið öllu innihaldi skammtapokans saman við 5 ml af mjúkum mat eða vökva sem hentar viðkomandi aldri og er við eða undir stofuhita og neytið alls magnsins.

Notið innan einnar klukkustundar frá blöndun, rétt fyrir eða eftir neyslu fituríks matar eða millibita.

Notið skammtana fyrir alla 7 dagana áður en byrjað er á nýju hulstri.

Morgunn

Kvöld

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/782/004

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kalydeco 75 mg kyrni
ivacaftor.
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Kalydeco 75 mg filmuhúðaðar töflur
Kalydeco 150 mg filmuhúðaðar töflur
ivacaftor (ivacaftorum)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Kalydeco og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kalydeco
3. Hvernig nota á Kalydeco
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kalydeco
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kalydeco og við hverju það er notað

Kalydeco inniheldur virka efnið ivacaftor. Ivacaftor verkar á próteinið sem temprar leiðni yfir frumuhimnur þegar um slímseigjusjúkdóm er að ræða (CFTR próteinið) sem myndar göng á yfirborði frumuhimunnar og leyfir þannig flutning agna svo sem klóríðjóna inn og út úr frumunni. Vegna stökkbreytinga á *CFTR* geninu (sjá hér á eftir) er flutningur klóríðjóna minni hjá þeim sem hafa slímseigjusjúkdóm (e. cystic fibrosis (CF)). Ivacaftor hjálpar ákveðnum óeðlilegum CFTR próteinum að opnast oftar til að auka flutning klóríðjóna inn og út úr frumum.

Kalydeco töflur eru ætlaðar:

- Sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá sjúklingum 6 ára og eldri sem vega 25 kg eða meira með slímseigjusjúkdóm sem eru með *R117H CFTR* stökkbreytingu eða eina af eftirfarandi stökkbreytingum sem hafa áhrif á opnun og lokun jónaganga á *CFTR* geninu: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eða *S549R*.
- Til samsettrar meðferðar með tezacaftor/ivacaftor töflum til meðferðar hjá sjúklingum 6 ára og eldri með slímseigjusjúkdóm sem eru með tvær *F508del* stökkbreytingar á *CFTR* geninu (arfhreinir fyrir *F508del* stökkbreytingunni) eða eru með *F508del* stökkbreytingu og ákveðnar aðrar stökkbreytingar sem draga úr magni og/eða virkni CFTR próteinsins (arfblandnir fyrir *F508del* stökkbreytingunni með afgangsvirkni stökkbreytingar). Ef þér hefur verið ávísað Kalydeco til þess að taka ásamt tezacaftori/ivacaftori, áttu að lesa fylgiseðilinn fyrir hið síðarnefnda. Í honum eru mikilvægar upplýsingar um hvernig á að taka þessi tvö lyf.
- Til samsettrar meðferðar með ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor töflum hjá sjúklingum 6 ára og eldri sem eru með slímseigjusjúkdóm og hafa a.m.k. eina *F508del* stökkbreytingu á *CFTR* geninu. Ef þér hefur verið ávísað Kalydeco til að taka samhliða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori, skaltu lesa fylgiseðilinn fyrir hið síðarnefnda. Hann inniheldur mikilvægar upplýsingar um hvernig taka eigi þessi tvö lyf.

2. Áður en byrjað er að nota Kalydeco

Ekki má nota Kalydeco

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ivacaftori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Kalydeco er notað.

- Ræddu við læknum ef þú ert með eða hefur einhvern tíma haft lifrarástandamál. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn þinn.
- Hækkuð gildi lifrarsníma í blóði hafa komið fram hjá sumum einstaklingum á meðferð með Kalydeco. (einu sér eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/ivacaftori). Látið læknum vita án tafar ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram, þar sem þau gætu verið einkenni frá lifur:
 - Verkur eða óþægindi ofarlega, hægra megin í kviðarholi
 - Gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar
 - Lystarleysi
 - Ógleði eða uppköst
 - Dökkt þvag

Læknirinn mun láta gera blóðrannsóknir til þess að fylgjast með lifrarástandinu áður en meðferð hefst og meðan á meðferð stendur, sérstaklega á fyrsta ári meðferðarinnar og einkum ef blóðrannsóknir hafa einhvern tíma sýnt hækkuð gildi lifrarsníma.

- Ræddu við læknum ef þú ert með nýrnarástandamál eða hefur einhvern tíma haft þau.
- Kalydeco (eitt sér eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori) er ekki ráðlagt ef þú hefur gengist undir líffæraígræðslu.
- Leitaðu ráða hjá læknum ef þú notar hormónagetnaðarvörn, til dæmis konur sem nota getnaðarvarnarpilluna. Þetta getur þýtt að þú sért líklegri til að fá útbrot á meðan þú tekur Kalydeco samhliða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori.
- Óeðlilegt ástand augasteins (ský á augasteini) án nokkurra áhrifa á sjón hefur komið fram hjá sumum börnum og unglíngum sem fengu meðferð með Kalydeco (einu sér eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/ivacaftori). Læknirinn framkvæmir ef til vill augnskoðanir áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur.
- Kalydeco (eitt sér eða í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/ivacaftori) á eingöngu að nota ef þú hefur eina af stökkbreytingunum á *CFTR* geninu sem gefnar eru upp í kafla 1 (Upplýsingar um Kalydeco og við hverju það er notað).

Börn og unglíngar

Ekki gefa lyfið börnum yngri en 4 mánaða vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ivacaftors hjá þessum börnum.

Ekki gefa lyfið í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori börnum yngri en 6 ára eða í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/ivacaftori börnum yngri en 6 ára vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun meðferðarinnar hjá þessum börnum.

Notkun annarra lyfja samhliða Kalydeco

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á verkun Kalydeco eða aukið líkur á aukaverkunum. Einkum þarf að láta lækninn vita ef einhver eftirfarandi lyfja eru notuð. Læknirinn gæti ákveðið að þörf sé á að aðlaga skammtinn eða að þörf sé á auknu eftirliti.

- **Sveppalyf** (notuð til meðferðar við sveppasýkingum). Það eru m.a. flúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól og vorikónasól.
- **Sýklalyf** (notuð til meðferðar við bakteríusýkingum). Það eru m.a. claritromýcin, erytromýcin, rifabútín, rifampicín og telitromýcin.
- **Krampastillandi lyf** (notuð til meðferðar við flogaköstum eða krömpum). Það eru m.a. karbamazepín, fenóbarbítal og fenýtóín.
- **Jurtalyf**. Það eru m.a. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).
- **Ónæmisbælandi lyf** (notuð eftir líffæraígræðslu). Það eru m.a. ciklósporín, everólímus, sírólímus og takrólímus.
- **Hjartaglykósíð** (notuð til meðferðar við tilteknum hjartasjúkdómum). Það eru m.a. dígoxín.
- **Segavarnarlyf** (notuð til að koma í veg fyrir blóðtappa). Þau eru m.a. warfarín.
- **Sykursýkislyf**. Það eru m.a. glímepíríð og glípízíð.
- **Lyf til að lækka blóðþrýsting**. Það er m.a. verapamíl.

Notkun Kalydeco með mat eða drykk

Forðast skal mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð með Kalydeco stendur þar sem hann getur aukið aukaverkanir Kalydeco með því að auka magnið af ivacaftori í líkamanum.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Ef mögulegt er kann að vera betra að forðast notkun Kalydeco á meðgöngu og læknirinn getur aðstoðað þig við að ákveða hvað sé best fyrir þig og barnið.

Ekki er þekkt hvort ivacaftor skilst út í brjóstamjól. Ef brjóstgjöf er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Kalydeco er notað. Læknirinn mun ákveða á grundvelli matsins hvort hann ráðleggi þér að hætta brjóstgjöf eða hætta meðferð með ivacaftori. Læknirinn mun vega og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Kalydeco getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli áttu ekki að aka, hjóla eða nota vélar.

Kalydeco inniheldur laktósa og natríum.

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Kalydeco inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Kalydeco

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Læknirinn mun ákvarða hvaða lyf og skammtur hentar þér.

Skammtaráðleggingar fyrir Kalydeco er að finna í töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar

	Morgun	Kvöld
Kalydeco sem einlyfjameðferð		
6 ára og eldri, \geq 25 kg	Ein Kalydeco 150 mg tafla	Ein Kalydeco 150 mg tafla
Kalydeco í samsettri meðferð með tezacaftori/ivacaftori		
6 ára til yngri en 12 ára, $<$ 30 kg	Ein tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg tafla	Ein Kalydeco 75 mg tafla
6 ára til yngri en 12 ára, \geq 30 kg	Ein tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tafla	Ein Kalydeco 150 mg tafla
12 ára og eldri	Ein tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tafla	Ein Kalydeco 150 mg tafla
Kalydeco í samsettri meðferð með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori		
6 ára til yngri en 12 ára, $<$ 30 kg	Tvær ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg töflur	Ein Kalydeco 75 mg tafla
6 ára til yngri en 12 ára, \geq 30 kg	Tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg töflur	Ein Kalydeco 150 mg tafla
12 ára og eldri	Tvær ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg) töflur	Ein Kalydeco 150 mg tafla

Taktu morgun- og kvöldskammtana með um það bil 12 klst. millibili með fituríkum mat.

Þú verður að halda áfram að nota öll önnur lyf sem þú notar, nema læknirinn segi þér að hætta notkun einhverra þeirra.

Ef um skerta lifrarstarfsemi er að ræða, hvort sem hún er miðlungsmikil eða veruleg, gæti læknirinn þurft að minnka skammtinn af töflunum vegna þess að lifrin hreinsar lyfið ekki eins hratt úr blóðinu og hjá einstaklingum sem hafa eðlilega lifrarstarfsemi.

Þetta lyf er til inntöku.

Gleypið töfluna heila. Ekki má brjóta, tyggja eða leysa upp töflurnar. Takið Kalydeco töflur með fituríkum mat.

Fituríkur matur og millibitar eru meðal annars matur sem er eldaður með smjöri eða olíu og matur sem inniheldur egg. Annar fituríkur matur er:

- Ostur, nýmjólk, mjólkurvörur úr nýmjólk, jógúrt, súkkulaði
- Kjöt, feitur fiskur
- Avókadó, kjúklingabaunamauk (e. hummus), vörur úr soja (tófú)
- Hnetur, orkustangir eða drykkir sem innihalda fitu.

Ef tekinn er stærri skammtur af Kalydeco en mælt er fyrir um

Þú gætir fundið fyrir aukaverkunum, þ.á m. þeim sem nefndar eru í kafla 4 hér að neðan. Ef það gerist skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafraeðing. Ef mögulegt er skaltu hafa lyfið og þennan fylgiseðil meðferðis.

Ef gleymist að taka Kalydeco

Taktu skammtinn sem gleymdist ef minna en 6 klukkustundir eru liðnar síðan þú áttir að taka skammtinn. Annars skaltu bíða þar til komið er að næsta skammti eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Kalydeco

Takið Kalydeco svo lengi sem læknirinn mælir með því. Ekki skal hætta að taka lyfið nema læknirinn ráðleggi það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Magaverkur (kviðverkur) og hækkuð gildi lifrarensíma í blóði.

Hugsanleg merki um lifrarvandamál

Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði sem eru algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm hafa einnig verið tilkynnt hjá sjúklingum sem taka Kalydeco eitt sér eða í samsetningu með tezacaftori/ivacaftori eða ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori.

Tilkynnt hefur verið um lifrarskaða og versnun á lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm sem tekur Kalydeco í samsetningu með ivacaftori/tezacaftori/elexacaftori. Versnun á lifrarstarfsemi getur verið alvarleg og gæti krafist ígræðslu.

Eftirfarandi einkenni geta bent til lifrarvandamála:

- Verkur eða óþægindi hægra megin í efri hluta kviðar
- Gulnun húðar eða hvítunnar í augunum
- Lystarleysi
- Ógleði eða uppköst
- Dökkt þvag

Láttu lækninn vita án tafar ef þú ert með einhver af þessum einkennum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýking í efri hluta öndunarfæra (almennt kvef), þar með talið hálsþægindi og nefstífla
- Höfuðverkur
- Sundl
- Niðurgangur
- Maga- eða kviðverkur
- Breytingar á bakteríutegundum í slími
- Aukin lifrarensím (merki um álag á lifur)
- Útbrot

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Nefrennsli
- Eyrnaverkur, óþægindi í eyrum
- Eyrnasuð
- Roði innan í eyra
- Truflun á starfsemi innra eyra (finnur fyrir svima eða sundli)
- Skútakvillar (skútabólga)
- Roði í hálsi
- Fyrirferð í brjósti
- Ógleði
- Flensa

- Lágur blóðsykur (blóðsykursfall)
- Óeðlileg öndun (mæði eða öndunarerfiðleikar)
- Loft (vindgangur)
- Bólur (þrymlabólur)
- Kláði í húð
- Aukinn kreatínkínasi (merki um niðurbrot vöðva) í blóðrannsóknnum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Eynastífla
- Bólgu myndun í brjóstum
- Brjóstastækkun hjá karlmönnum
- Breytingar á geirvörtu eða verkur í geirvörtu
- Öngljóð
- Hækkaður blóðþrýstingur

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Aukaverkanir sem koma fyrir hjá börnum og unglingum eru svipaðar þeim sem koma fyrir hjá fullorðnum. Hins vegar koma hækkun gildi lifrarendis í blóði oftast fyrir hjá ungum börnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kalydeco

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, þynnupakkingunni og merkingunni á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kalydeco inniheldur

Virka innihaldsefnið er ivacaftor.

Kalydeco 75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 75 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af ivacaftori.

Kalydeco 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af ivacaftori.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: örkrystallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat, hýprómellósa asetat súkkínat, natríumkroskarmellósi, natríumlarýlsúlfat (E487), vatnsfrí kísilkvoða og magnesíumsterat.
- Filmuhúð: pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógól (PEG 3350), talkúm, indigótín (E132) og karnaubavax.
- Prentblek: gljálakk, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520) og ammóníaklausn, þykkni.

Sjá aftast í kafla 2 – Kalydeco inniheldur laktósa og natríum.

Lýsing á útliti Kalydeco og pakkningastærðir

Kalydeco 75 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbláar, hylkisлага, 12,7 mm × 6,8 mm, með áletruninni „V 75“ með svörtu bleki á annarri hliðinni en ómerktar á hinni.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar:

- Þynnuhulstrapakkning sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur

Kalydeco 150 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbláar, hylkisлага, 16,5 mm × 8,4 mm, með áletruninni „V 150“ með svörtu bleki á annarri hliðinni en ómerktar á hinni.

Eftirfarandi pakkningastærðir eru fáanlegar:

- Þynnuhulstrapakkning sem inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur
- Þynnupakkning sem inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur
- Glas sem inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Bretland (Norður-Írland)

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

Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Kalydeco 25 mg kyrni í skammtapoka

Kalydeco 50 mg kyrni í skammtapoka

Kalydeco 75 mg kyrni í skammtapoka

ivacaftor (ivacaftorum)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar fyrir barnið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota barnsins. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Kalydeco og við hverju það er notað
2. Áður en barnið byrjar að taka Kalydeco
3. Hvernig nota á Kalydeco
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kalydeco
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kalydeco og við hverju það er notað

Kalydeco inniheldur virka efnið ivacaftor. Ivacaftor verkar á próteinið sem temprar leiðni yfir frumuhimnur þegar um slímseigjusjúkdóm er að ræða (CFTR próteinið) sem myndar göng á yfirborði frumuhimunnar og leyfir þannig flutning agna svo sem klóríðjóna inn og út úr frumunni. Vegna stökkbreytinga á *CFTR* geninu (sjá hér á eftir) er flutningur klóríðjóna minni hjá þeim sem hafa slímseigjusjúkdóm (e. cystic fibrosis (CF)). Ivacaftor hjálpar ákveðnum óeðlilegum CFTR próteinum að opnast oftast til að auka flutning klóríðjóna inn og út úr frumum.

Kalydeco kyrni er ætlað til meðferðar hjá ungbörnum og börnum sem eru 4 mánaða og eldri og vega 5 kg til allt að 25 kg með slímseigjusjúkdóm og *R117H CFTR* stökkbreytingu eða eina af eftirfarandi stökkbreytingum á *CFTR* geninu, sem hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eða *S549R*.

2. Áður en barnið byrjar að taka Kalydeco

Ekki má nota Kalydeco

- ef barnið hefur ofnæmi fyrir ivacaftori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni barnsins áður en Kalydeco er notað.

- Leitið ráða hjá lækni barnsins ef barnið er með eða hefur einhvern tíma haft lifrarvandamál. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammt barnsins.
- Hækkun gildi lifrarensíma í blóði hafa komið fram hjá sumum einstaklingum á meðferð með Kalydeco. Látið lækni barnsins vita án tafar ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram hjá barninu, þar sem þau gætu verið einkenni frá lifur:
 - Verkur eða óþægindi ofarlega, hægra megin í kviðarholi
 - Gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar
 - Lystarleysi
 - Ógleði eða uppköst
 - Dökkt þvag

Læknir barnsins mun láta gera blóðrannsóknir til þess að fylgjast með lifrarstarfsemi barnsins áður en meðferð hefst og meðan á meðferð stendur, sérstaklega á fyrsta ári meðferðarinnar og einkum ef blóðrannsóknir hafa einhvern tíma sýnt hækkun gildi lifrarensíma.

- Ræddu við lækni barnsins ef þér hefur verið sagt að barnið sé með nýrnvandamál eða barnið hefur einhvern tíma haft þau.
- Kalydeco er ekki ráðlagt handa sjúklingum sem hafa gengist undir líffæraígræðslu.
- Óeðlilegt ástand augasteins (ský á augasteini) án nokkurra áhrifa á sjón hefur komið fram hjá sumum börnum og unglíngum meðan á meðferð stóð.

Læknir barnsins framkvæmir ef til vill augnskoðanir áður en meðferð með ivacaftori hefst og meðan á henni stendur.

Börn

Ekki gefa lyfið börnum yngri en 4 mánaða vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ivacaftors hjá þessum börnum.

Notkun annarra lyfja samhliða Kalydeco

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem barnið notar, hefur nýlega notað eða kynni að nota. Sum lyf geta haft áhrif á verkun Kalydeco eða aukið líkur á aukaverkunum. Einkum þarf að láta lækni barnsins vita ef barnið notar einhver eftirfarandi lyfja. Læknir barnsins gæti ákveðið að þörf sé á að aðlaga skammtinn eða að þörf sé á auknu eftirliti.

- **Sveppalyf** (notuð til meðferðar við sveppasýkingum). Það eru m.a. flúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól og vorikónasól.
- **Sýklalyf** (notuð til meðferðar við bakteríusýkingum). Það eru m.a. claritromýcin, erytromýcin, rífabútín, rifampicín og telitromýcin.
- **Krampastillandi lyf** (notuð til meðferðar við krampaflogum). Það eru m.a. karbamazepín, fenóbarbítal og fenýtóín.
- **Jurtalyf**. Það eru m.a. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).
- **Ónæmisbælandi lyf** (notuð eftir líffæraígræðslu). Það eru m.a. ciklósporín, everólímus, sírólímus og takrólímus.
- **Hjartaglykósíð** (notuð til meðferðar við tilteknum hjartasjúkdómum). Það eru m.a. dígoxín.
- **Segavarnarlyf** (notuð til að koma í veg fyrir blóðtappa). Þau eru m.a. warfarín.
- **Sykursýkislyf**. Það eru m.a. glímepíríð og glípízíð.
- **Lyf til að lækka blóðþrýsting**. Það er m.a. verapamíl.

Notkun Kalydeco með mat eða drykk

Forðast skal að gefa barninu mat eða drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð með Kalydeco stendur þar sem hann getur aukið aukaverkanir Kalydeco með því að auka magnið af ivacaftori í líkamanum.

Akstur og notkun véla

Kalydeco getur valdið sundli hjá barninu. Ef barnið finnur fyrir sundli er mælt með því að barnið hjóli ekki á reiðhjóli eða geri eitthvað annað sem krefst fullrar athygli.

Kalydeco inniheldur laktósa og natríum.

Ef lækni barnsins hefur staðfest að það sé með óþol fyrir sykrum skal hafa samband við lækni áður en barnið tekur lyfið.

Kalydeco inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Kalydeco

Gefðu barninu lyfið alltaf eins og lækni hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Lækni mun ákveða réttan skammt fyrir barnið. Barnið verður að halda áfram að nota öll önnur lyf sem það notar, nema lækni barnsins segi því að hætta notkun einhverra lyfja.

Skammtaráðleggingar fyrir Kalydeco eru gefnar í töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar fyrir börn 4 mánaða og eldri

Aldur	Þyngd	Skammtur	Sólarhringskammtur
4 mánaða til allt að 6 mánaða	5 kg eða meira	Innihald eins 25 mg Kalydeco skammtapoka af kyrni tekið inn á 12 klst. fresti með fiturikum mat	50 mg
6 mánaða og eldri	5 kg til allt að 7 kg	Innihald eins 25 mg Kalydeco skammtapoka af kyrni tekið inn á 12 klst. fresti með fiturikum mat	50 mg
	7 kg til allt að 14 kg	Innihald eins 50 mg Kalydeco skammtapoka af kyrni tekið inn á 12 klst. fresti með fiturikum mat	100 mg
	14 kg eða allt að 25 kg	Innihald eins 75 mg Kalydeco skammtapoka af kyrni tekið inn á 12 klst. fresti með fiturikum mat	150 mg
	25 kg eða meira	Leitið upplýsinga í fylgiseðli fyrir Kalydeco töflur	

Ef barnið er með lifrarvandamál, gæti lækni þurft að minnka skammtinn af Kalydeco vegna þess að lifur barnsins hreinsar lyfið ekki eins hratt úr blóðinu og hjá börnum sem eru með eðlilega lifrarstarfsemi.

- **Miðlungsmikið skert lifrarstarfsemi hjá börnum 6 mánaða eða eldri:** minnka má skammtinn í helminginn af ráðlögðum skammti í töflunni hér fyrir ofan, þ.e.a.s. í einn skammtapoka einu sinni á sólarhring.
- **Verulega skert lifrarstarfsemi hjá börnum 6 mánaða eða eldri:** ekki er mælt með notkun lyfsins en lækni barnsins mun ákveða hvort það er viðeigandi fyrir barnið að nota lyfið og ef svo er verður að minnka skammtinn (sem ráðlagður er í töflunni hér fyrir ofan) í einn skammtapoka annan hvern sólarhring.

- **Skert lifrarstarfsemi hjá börnum á aldrinum 4 mánaða til 6 mánaða:** ekki er mælt með notkun lyfsins en læknir barnsins mun ákveða hvort það er viðeigandi fyrir barnið að nota lyfið og hvaða skammt barnið þitt eigi að fá.

Kalydeco er til inntöku.

Hver skammtapoki er einnota.

Barninu gefið Kalydeco:

- Haltu skammtapoka af kynri þannig að strikalínan sé efst.
- Hristu skammtapokann varlega til að innihaldið færist neðst.
- Rífdðu eða klipptu eftir strikalínunni til að opna skammtapokann.
- Blandaðu öllu innihaldi skammtapokans saman við 5 ml af mjúku mat eða vökva sem hentar viðkomandi aldri. Matur eða vökvi á að vera við stofuhita eða lægri hita. Dæmi um mjúkan mat eða vökva sem geta hentað viðkomandi aldri eru maukaðir ávextir eða grænmeti, jógúrt, eplamauk, vatn, mjólk, brjóstamjólk, ungbarnablanda (t.d. blandaða þurrmjólk) og ávaxtasafi.
- Gefðu barninu lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki hægt, gefðu barninu þá lyfið innan einnar klukkustundar frá blöndun. Fullvissaðu þig um að allrar blöndunnar hafi verið neytt strax.
- Gefa skal barninu fituríkan mat eða millibita rétt fyrir eða rétt eftir lyfjagjöfina (dæmi um slíkt eru gefin hér á eftir).

Fituríkur matur og millibitar eru meðal annars matur sem er eldaður með smjöri eða olíu og matur sem inniheldur egg. Annar fituríkur matur er:

- Ostur, nýmjólk, mjólkurvörur úr nýmjólk, jógúrt, brjóstamjólk, ungbarnablanda (t.d. blönduð þurrmjólk), súkkulaði
- Kjöt, feitur fiskur
- Avókadó, kjúklingabaunamauk (e. hummus), vörur úr soja (tófú)
- Hnetur, orkustangir eða drykkir sem innihalda fitu.

Ef barnið tekur stærri skammt af Kalydeco en mælt er fyrir um

Barnið gæti fundið fyrir aukaverkunum, þ.á m. þeim sem nefndar eru í kafla 4 hér að neðan. Ef það gerist skaltu ráðfæra þig við lækni barnsins eða lyfjafræðing. Ef mögulegt er skaltu hafa lyf barnsins og þennan fylgiseðil meðferðis.

Ef gleymist að gefa barninu Kalydeco

Gefðu skammtinn sem gleymdist ef minna en 6 klukkustundir eru liðnar síðan barnið átti að taka skammtinn. Annars skaltu bíða þar til komið er að næsta skammti eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að gefa barninu Kalydeco

Gefið barninu Kalydeco svo lengi sem læknir barnsins mælir með því. Ekki hætta að gefa barninu lyfið nema læknirinn ráðleggi það. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Magaverkur (kviðverkur) og hækkuð gildi lifrarensíma í blóði.

Hugsanleg merki um lifrарvandanál

Hækkuð gildi lifrарensíma í blóði eru algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftirfarandi einkenni geta bent til lifrарvandanála:

- Verkur eða óþægindi hægra megin í efri hluta kviðar
- Gulnun húðar eða hvítunnar í augunum
- Lystarleysi
- Ógleði eða uppköst
- Dökkt þvag

Láttu lækni barnsins vita án tafar ef einhverjar af þessum aukaverkunum koma fyrir hjá barninu.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýking í efri hluta öndunarfæra (almennt kvef), þar með talið hálsæringi og nefstífla
- Höfuðverkur
- Sundl
- Niðurgangur
- Maga- eða kviðverkur
- Breytingar á bakteríutegundum í slími
- Aukin lifrарensím (merki um álag á lifur)
- Útbrot

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Nefrennsli
- Eyrnaverkur, óþægindi í eyrum
- Eyrnasuð
- Roði innan í eyra
- Truflun á starfsemi innra eyra (finnur fyrir svima eða sundli)
- Skútabólga
- Roði í hálsi
- Fyrirferð í brjósti

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Eyrnastífla
- Bólgumyndun í brjóstum
- Brjóstastækkun hjá karlmönnum
- Breytingar á geirvörtu eða verkur í geirvörtu

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglíngum

Aukaverkanir sem koma fyrir hjá börnum og unglíngum eru svipaðar þeim sem koma fyrir hjá fullorðnum. Hins vegar koma hækkuð gildi lifrарensíma í blóði oftar fyrir hjá ungum börnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kalydeco

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, hulstrinu og skammtapokanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sýnt hefur verið fram á stöðugleika blöndunnar í eina klukkustund eftir blöndun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kalydeco inniheldur

Kalydeco 25 mg kyrni í skammtapoka:

Virka innihaldsefnið er ivacaftor. Hver skammtapoki inniheldur 25 mg af ivacaftori.

Kalydeco 50 mg kyrni í skammtapoka:

Virka innihaldsefnið er ivacaftor. Hver skammtapoki inniheldur 50 mg af ivacaftori.

Kalydeco 75 mg kyrni í skammtapoka:

Virka innihaldsefnið er ivacaftor. Hver skammtapoki inniheldur 75 mg af ivacaftori.

Önnur innihaldsefni eru: vatnsfrí kísilkvoða, natríumkroskarmellósi, hýprómellósa asetat súkkínat, laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat, mannítól, súkralósi og natríumlárýlsúlfat (E487).

Sjá aftast í kafla 2 –Kalydeco inniheldur laktósa og natríum.

Lýsing á útliti Kalydeco og pakkningastærðir

Kalydeco 25 mg kyrni í skammtapoka er hvítt eða beinhvítt kyrni.

Kalydeco 50 mg kyrni í skammtapoka er hvítt eða beinhvítt kyrni.

Kalydeco 75 mg kyrni í skammtapoka er hvítt eða beinhvítt kyrni.

Kyrnið er afgreitt í skammtapokum.

- Pakkningar með 56 skammtapokum (innihalda 4 aðskilin hulstur með 14 skammtapokum í hverju hulstri).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Bretland (Norður-Írland)

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Τηλ/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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.